

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Астматический статус**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Эмпиема плевры
у взрослых**

**Комплексная
терапия хронической
обструктивной болезни
легких**

**Современные подходы
к диагностике и лечению
аллергического ринита**

**Аспекты эффективности
антибиотиков**



№ 2 (80), 2017

**Пульмонология
Аллергология**



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ®Н

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
от «23» мая 2016 года №Н002113

Торговое название БЕРОДУАЛ Н

Международное непатентованное название Нет

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

Состав Одна доза препарата содержит активные вещества: ипратропия бромид моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг, вспомогательные вещества: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент), вода очищенная.

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

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. Рекомендуется применение следующих доз.

Взрослые и дети старше 6 лет

При острых приступах бронхиальной астмы:

В большинстве случаев для быстрого купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. В более тяжелых случаях, при отсутствии видимого облегчения дыхания в течение 5 минут, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, могут потребоваться дополнительные дозы.

В подобных случаях следует без промедления обратиться за медицинской помощью.

Прерывистая и длительная терапия (при астме БЕРОДУАЛ Н следует использовать только при необходимости):

По 1–2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день).

Дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛ Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Для успешного лечения пациенты должны быть инструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля (см. инструкцию по использованию).

Побочные действия Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств препарата БЕРОДУАЛ Н.

Побочные действия определяются со следующей частотой: Часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$ – $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ – $< 1/1,000$)

Часто: кашель

Нечасто: нервозность; головная боль, тремор, головокружение; тахикардия, учащенное сердцебиение; фарингит, дисфония; рвота, тошнота, сухость в ротовой полости; повышение систолического артериального давления

Редко: анафилактические реакции, гиперчувствительность; гипокалиемия; тревожное возбуждение, психические расстройства; глаукома, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, расширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конъюнктивальная гиперемия, гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света); аритмия, в том числе мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда; бронхоспазм, раздражение в горле, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость в горле, стоматит, глосит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта; крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз; мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочи; выделение, понижение диастолического артериального давления.

Противопоказания повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тахикардия; детский возраст до 6 лет; 1 триместр беременности

Лекарственные взаимодействия Систематическое совместное применение лекарственного средства БЕРОДУАЛ с другими антихолинергическими средствами не изучалось, в этой связи не рекомендуется совместное их применение.

Бета-адренергические и антихолинергические средства, скантиновые производные (например, теofilлин) могут усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или скантиновых производных (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов.

Возможно значительное ослабление бронходилатирующего действия БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с приемом агонистов бета₂-адренорецепторов, может быть усилена одновременным назначением скантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих 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 лекарственные препараты, содержащие агонисты бета₂-адренергических рецепторов, пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета₂-адренорецепторов.

Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить неблагоприятное влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Особые указания **Повышенная чувствительность** После введения препарата БЕРОДУАЛ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности, на что указывают редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, бронхоспазма, отека ротоглоточной области и анафилактики.

Парадоксальный бронхоспазм Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛА может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛА следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением.

Офтальмологические осложнения БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме.

Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как мидриаз, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромидом (или ипратропия бромидом в сочетании с агонистами бета₂-адренорецепторов).

Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ Н и предупредить о мерах по защите глаз!

Признаками закрытоугольной глаукомы могут быть боль и дискомфорт в глазах, затуманенное зрение, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света или покраснение глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. При развитии любой комбинации данных симптомов

следует начать лечение миотическими каплями и немедленно проконсультироваться с врачом.

Системное воздействие БЕРОДУАЛ следует использовать только после тщательной оценки риска/преимущества, особенно в случае применения высоких доз, в следующих ситуациях: недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические поражения сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитомы или сопутствующая обструкция мочевыводящих путей (например, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря).

Влияние на сердечно-сосудистую деятельность Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛ Н, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях развития ишемии миокарда, связанной с приемом бета-агонистов. Пациенты с основным тяжелым заболеванием сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ Н, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления болей в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанных с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как одышка и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения.

Гипокалиемия Потенциально серьезная гипокалиемия может быть следствием терапии агонистами бета₂-адренорецепторов.

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта Пациенты с кистозным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта.

Одышка В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

Продолжительное использование пациентам с бронхиальной астмой следует использовать БЕРОДУАЛ Н только по мере необходимости. Пациентам с легкими формами ХОБЛ лечение по требованию (в зависимости от наличия симптомов) может быть предпочтительнее регулярного использования; добавление или усиление противовоспалительной терапии для контроля воспаления верхних дыхательных путей и профилактики ухудшения заболевания целесообразно в отношении больных с бронхиальной астмой и глюкокортикостероид-зависимой ХОБЛ.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета₂-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета₂-агонистов, в частности БЕРОДУАЛА Н, рекомендуемой выше в течение длительного времени, не только не целесообразно, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания в данной ситуации следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом БЕРОДУАЛ Н только под медицинским наблюдением.

Предупреждение в отношении допинга Применение препарата БЕРОДУАЛ Н может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по немедицинским показаниям, например, для повышения спортивных достижений (допинг).

Фертильность, беременность и период лактации

Беременность Данные доклинических исследований и опыт применения у человека свидетельствуют о том, что фенотерол или ипратропий не вызывает развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре. Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ Н на сократительную деятельность матки.

Период лактации Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия бромидом такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат БЕРОДУАЛ Н кормящим женщинам.

Фертильность Клинические данные о влиянии на фертильность при комбинированном применении ипратропия бромидом и фенотерола гидробромидом, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромидом и ипратропия бромидом по отдельности.

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

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.

Тем не менее, необходимо информировать пациентов о таких возможных побочных реакциях, как головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛА Н. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работа, требующая точной координации движений и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка **Симптомы:** симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола.

Возможно появление симптомов при передозировке, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов.

Метаболический ацидоз и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано.

Возможные симптомы передозировки ипратропия бромидом (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо, что объясняется очень низкой системной доступностью ингаляционного ипратропия.

Лечение: лечение препаратом БЕРОДУАЛ Н следует прекратить. Следует проводить кислотно-щелочной и электролитный мониторинг. Рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивной терапии.

В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета₂-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 летальному 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 медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

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, Ингельхайм, Германия

Владелец регистрационного удостоверения Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Ингельхайм, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан

Юридический и почтовый адрес:

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 (727) 250-00-77, факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com



Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (80), 2017

Пульмонология. Аллергология

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
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)
Нургузаев 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 Нагиа, 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

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором мы будем рассматривать такие разделы медицины, как пульмонология и аллергология.

На первых страницах представлены Клинические протоколы диагностики и лечения: Астматический статус и Эмпиема плевры у взрослых.

В Клубе пульмонологов обсуждаются проблемы медикаментозной терапии при хронической обструктивной болезни легких, в частности особое место уделено бронхорасширяющим препаратам.

Проблема аллергических заболеваний приобретает в последние годы все большее клиническое и социальное значение. По данным ВОЗ, более 40% населения развитых стран имеют признаки так называемой аллергической готовности, и научные прогнозы свидетельствуют о дальнейшем росте этого уровня. В Клубе аллергологов рассматриваются вопросы диагностики и лечения аллергического ринита.

Нельзя обойти вниманием проблему роста антибиотикорезистентности и отсутствия новых антимикробных препаратов (АМП), которые были бы доступны для широкого применения. В связи с этим особенно актуальным становится поиск путей оптимизации использования уже имеющихся АМП, включая инновационные лекарственные формы.

Также представлена подборка статей, посвященных лечению инфекционно-воспалительных заболеваний как у детей, так и у взрослых.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» – 2017.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

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

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Астматический статус	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Эмпиема плевры у взрослых.....	13

ОБЗОРЫ

Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей: практические рекомендации. <i>А.А. Зайцев</i>	23
Актуальные вопросы диагностики и лечения внебольничной пневмонии. <i>В.В. Скворцов, А.В. Скворцова, У.А. Халилова</i>	28
Ирригационная терапия при заболеваниях носа и околоносовых пазух. <i>Ю.Ю. Русецкий</i>	36

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома. <i>Д.В. Кутькин</i>	44
Профилактика ОРВИ и гриппа у детей с аллергическими заболеваниями. <i>С.М. Шит</i>	50
«Спирива Респимат» в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких. <i>Н.В. Шарова, Г.Г. Кутелев, Д.В. Черкашин</i>	56

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита. <i>Т.Т. Нурпеисов, Т. Нурпеисов, Г. Абдушукурова</i>	62
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Картагенера: клиническое наблюдение. <i>В.М. Рудиченко, И.В. Гаврисюк, А.А. Яновская</i>	68
--	----

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период. <i>С.Н. Авдеев</i>	71
--	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Аллергический ринит в практике работы сестринского персонала. <i>А.В. Тумаренко, В.В. Скворцов</i>	75
Аспекты эффективности антибиотиков. <i>С.В. Яковлев, Е.В. Довгань</i>	81
Применение антигистаминных препаратов в лечение вирусных инфекций у детей. <i>О.А. Митковская</i>	85
Клиническое применение H ₁ -антигистаминных препаратов. <i>А.В. Емельянов</i>	90

НОВОСТИ	99
----------------------	----



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

Генеральный спонсор:



Конгресс-оператор:



Клинический протокол диагностики и лечения: Астматический статус

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 23 июня 2016 года
Протокол №5

1. Содержание:

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список литературы

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
J46	Астматический статус	-	-

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2007 год/2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи всех специальностей, средний медицинский персонал.

5. Категория пациентов: дети, взрослые, беременные женщины.

6. Шкала уровня доказательности:

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 исследований 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.

7. Определение: Астматический статус – некупирующийся приступ бронхиальной астмы длительностью 6 часов и более с развитием резистентности к симпатомиметическим препаратам, нарушением дренажной функции бронхов и возникновением гипоксемии и гиперкапнии [1].

8. Классификация: [1].

По форме астматического состояния:

- Анафилактическая форма (немедленно развивающаяся форма АС) характеризуется превалированием неиммунологических или псевдоаллергических реакций с высвобождением большого количества медиаторов аллергических реакций. При этой форме гипоксия может прогрессивно нарастать и поэтому все клинические проявления развиваются интенсивно и бурно, быстро сменяя друг друга. Возникновению коматозного состояния предшествует острый и тяжелейший приступ удушья.
- Метаболическая форма (медленно развивающаяся форма АС) – ведущее место занимает функциональная блокада β -адренергических рецепторов. Эта форма астматического состояния формируется исподволь, иногда в течение нескольких дней и даже недель. Больные могут сохранять в определенном объеме двигательную активность (передвижение по комнате, туалет), однако она затруднена и всегда сопровождается резкой одышкой и ухудшением общего состояния.

По степени тяжести выделены стадии АС:

I стадия – стадия относительной компенсации:

- длительный, некупируемый приступ бронхиаль-

ной астмы, резистентный к терапии симпатомиметиками и другими бронходилататорами.

Выявляют следующие клинические симптомы и синдромы:

- тахипноэ с частотой дыхания 30 и выше в минуту с резко выраженным затруднением вдоха и выдоха, дистанционными хрипами;
- вынужденное сидячее положение больного с фиксированным верхним плечевым поясом, участие вспомогательных мышц;
- распространенный цианоз кожи и слизистых оболочек;
- перкуторно-коробочный звук;
- аускультативно в нижних отделах выслушивается резко ослабленное везикулярное дыхание в верхних отделах;
- рассеянные сухие хрипы с жестким оттенком;
- тахикардия умеренная;
- артериальное давление нормальное или повышенное;
- на ЭКГ – признаки перегрузки правого предсердия и правого желудочка;
- продолжающаяся гипервентиляция приводит к увеличению вязкости мокроты, которая полностью обтурирует просвет бронхов, и приводит к возрастанию гиперкапнии и гипоксемии.

II стадия – стадия декомпенсации или «немого» легкого:

- несоответствие между выраженностью дистанционных хрипов и их отсутствием при аускультации легких («немое легкое»);
- это тяжелые больные, которым очень трудно говорить, каждое движения сопровождается резким ухудшением общего состояния;
- больные обычно сидят, опираясь руками о край кровати;
- сознание сохранено, но иногда наступает возбуждение, сменяющееся апатией;
- кожные покровы влажные, вследствие обильного потоотделения, диффузный цианоз;
- грудная клетка эмфизематозно вздута, экскурсия ее почти не заметна, легочный звук коробочный;
- дыхание ослаблено, хрипы выслушиваются лишь в верхних отделах, местами дыхательные шумы вообще не прослушиваются, вследствие полной обтурации бронхов («немого легкого»);
- парадоксальный пульс – снижение наполнения пульса на вдохе (pulsus paradoxus) число сердечных сокращений превышает 120 в минуту;
- на ЭКГ перегрузки правых отделов сердца, возможны аритмии;
- артериальное давление повышено;
- нарастание болей в правом подреберье из-за растяжения фиброзной капсулы печени;
- изменяется газовый состав артериальной крови – выраженная гипоксия (PaO_2 50–60 мм рт.ст.) и гиперкапния (PaCO_2 50–70 мм рт.ст.), формируется респираторный или смешанный тип ацидоза.

III стадия – стадия гипоксической гиперкапнической комы.

Если разрешение синдрома «немого легкого» не наступает, то появляется гипоксическое возбуждение, активный отказ от внутривенных введений:

- состояние больных крайне тяжелое, преобладают нервно-психические нарушения, потеря сознания могут предшествовать судороги;
- дыхание аритмичное, редкое, поверхностное;
- серый диффузный цианоз, потливость, слюнотечение;
- нитевидный пульс, гипотония, коллапс;
- в артериальной крови – гипоксемия (PaO_2 40–50 мм рт.ст.), высокая гиперкапния (PaCO_2 80–90 мм рт.ст.). Значительно выражены вентиляционные нарушения. Происходит сдвиг кислотно-основного состояния в сторону метаболического алкалоза, а при нарастании тяжести астматического состояния развивается метаболический ацидоз;
- снижение объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости (признак дегидратации). Дегидратация, а также хронически существующая гипоксемия приводят к сгущению крови и увеличению гематокрита. Характерная для астматического состояния гиповолемия с уменьшением внутрисосудистого объема предрасполагает к циркуляторному коллапсу, что в свою очередь, усугубляет астматическое состояние. У некоторых больных повышается секреция антидиуретического гормона, формируются гиперволемиа, гипернатриемия. Увеличивается количество жидкости в легких, что ведет к дальнейшей обструкции мелких бронхов и ухудшает газообмен. Этим изменениям способствует значительное снижение функции надпочечников.

9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

1) Диагностические критерии:

Жалобы:

- многочасовое, а иногда и продолжающееся более суток удушье с прекращением выделения мокроты;
- выраженная слабость;
- страх смерти;
- отсутствие бронхорасширяющего эффекта или даже усиление бронхоспазма («синдром рикошета») в условиях многократного (до 15–20 раз в сутки) использования ингаляций симпатомиметиков и приема препаратов пуринового ряда.

Анамнез:

- наличие в анамнезе угрожающего жизни обострения БА;
- обострение БА на фоне длительного применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) и/или их недавняя отмена;

- госпитализация по поводу БА в течение прошедшего года в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- наличие в анамнезе эпизода искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу обострения БА;
- невыполнение пациентом плана лечения БА;
- развитие настоящего обострения на фоне прекращения длительного приема (более 6 мес.) системных ГКС или снижения их суточной дозы.

Физикальное обследование:

Оценка общего состояния и жизненно важных функций: сознания, дыхания, кровообращения.

Оценка положения больного: характерно ортопноэ.

Визуальная оценка наличия:

- бочкообразной грудной клетки;
- участие в акте дыхания вспомогательных мышц грудной клетки;
- удлиненного выдоха;
- цианоза;
- набухания шейных вен;
- гипергидроз.

Подсчет частоты дыхательных движений (тахипноэ).

2) Диагностический алгоритм [2]:

Симптомы/показатели	I стадия	II стадия	III стадия
Приступы	частые, некупируемые	не купируются, одышка резко выражена	
Кашель	непродуктивный, мокрота трудно отделяется	то же	
Вынужденное положение	ортопноэ (одышка, в положении лежа, сидя или стоя больному легче)	ортопноэ	
Дыхание	до 40 в минуту, вовлечена вспомогательная дыхательная мускулатура	до 60 в минуту	редкое, поверхностное, аритмичное
Кожные покровы	выраженный цианоз	бледно-серые, влажные, шейные вены набухшие	холодный пот, диффузный разлитой цианоз
Перкуссия	коробочный звук	то же	то же
Изменения со стороны ЦНС	больной подавлен, может присутствовать испуг	возбуждение сменяется апатией	судороги, потеря сознания
Аускультация	дыхание мозаичное, задействованы все отделы легкого	имеются большие участки обоих легких, не задействованные в дыхании	полное отсутствие дыхательных шумов или они очень слабые
Пульс	120 ударов в минуту	140 ударов в минуту	нитевидный
ЭКГ	видны признаки перегрузки правых отделов сердца (предсердия и желудочка), отклонение эл. оси сердца вправо	признаки перегрузки правых отделов сердца, аритмии различного рода, снижение амплитуды зубца Т	может быть фибрилляция желудочков

Исследование пульса (может быть парадоксальный), Подсчет частоты сердечных сокращений (тахикардия, в тяжелых случаях может быть брадикардия).

Перкуссия легких: коробочный звук.

Аускультация легких: жесткое дыхание, разнонаправленные сухие свистящие хрипы, преимущественно на выдохе; могут выслушиваться разнокалиберные влажные хрипы. При АС отмечают резкое ослабление дыхания преимущественно в нижних отделах легких, а в более тяжелых случаях – полное отсутствие бронхиальной проводимости и хрипов («немое легкое»).

Лабораторные исследования:

- глюкометрия (норма).

Инструментальные исследования: [2].

- измерение артериального давления (артериальная гипертензия, в тяжелых случаях может быть артериальная гипотензия);
- пульсоксиметрия – значительное снижение показателей сатурации кислорода;
- ЭКГ в 12 отведениях: электрическая ось сердца отклонена вправо, явления перегрузки правого предсердия и правого желудочка (легочное сердце), депрессия зубца Т в грудных отведениях, различные формы нарушений сердечного ритма.

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [3]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ТЭЛА	Клинические признаки ОДН	Осмотр на предмет клинических признаков флеботромбоза, тромбофлебита, аускультация легких	Отсутствие участков «немного легкого», отсутствие болей в грудной клетке, снижения АД, аритмий сердца
Аллергический бронхоспазм	Клинические признаки ОДН	Осмотр на предмет наличия признаков, отека Квинке, аускультация легких	Отсутствие признаков аллергии – крапивницы, отека Квинке, отсутствие участков «немного легкого»
Инородное тело бронхов	Клинические признаки ОДН	Сбор анамнеза на предмет момента аспирации инородного тела, рентген-исследование органов грудной клетки	Отсутствие момента аспирации инородного тела, отсутствие рентген-контрастного инородного тела, участков ателектаза легкого
Нейрогенные расстройства (истерия)	Клинические признаки ОДН	Осмотр на предмет наличия признаков психического расстройства	Отсутствие признаков истерии

4) Тактика лечения:

При анафилактической форме:

- 0,3–0,5 мл 0,18% раствора эпинефрина на 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно;
- увлажненный кислород через маску;
- внутривенное введение кортикостероидов: глюкокортикоидные гормоны – преднизолон (В) внутривенно суточная доза: 500–1200 мг с последующим уменьшением до 300 мг и переходом на поддерживающие дозы;
- ингаляционное введение β_2 -адреномиметиков – салбутамол (А) в/в первоначально 10 мкг/мин., скорость постепенно увеличивается в соответствии с ответом, с интервалом в 10 минут. Максимальная скорость введения 45 мкг/мин. до 48 часов.
- Аминофиллин (В) вводят медленно по 240–480 мг (10–20 мл 2,4% раствора), которые предварительно разводят в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Максимальная разовая доза для взрослых – 250 мг; суточная – 200 мг;
- инфузионная терапия, с целью восполнения дефицита жидкости, устранения гемоконцентрации, разжижения бронхиального содержимого – внутривенно вводят 0,9% раствор хлорида натрия (В) средняя доза 1000 мл в сутки в качестве внутривенной продолжительной капельной инфузии при скорости введения 540 мл/час (до 180 капель/минуту). При больших потерях жидкости и выраженной интоксикации возможно введение до 3000 мл в сутки. Длительное введение больших доз изотонического раствора натрия хлорида необходимо проводить под контролем лабораторных исследований. 5% раствор глюкозы (В) внутривенно капельно со скоростью

7 мл/мин. (150 капель/мин.), максимальная суточная доза 2000 мл.

- при прогрессирующем нарушении легочной вентиляции показана искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

При коматозном состоянии:

- срочная интубация трахеи при спонтанном дыхании;
- искусственная вентиляция легких;
- при необходимости – сердечно-легочная реанимация.

Показания к интубации трахеи и ИВЛ:

- гипоксическая и гиперкалиемическая кома;
- сердечно-сосудистый коллапс;
- число дыхательных движений более 50 в 1 мин. [1, 4, 5].

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация пульмонолога при необходимости дифференциальной диагностики;
- консультация аллерголога для оценки аллергологического статуса;
- консультация оториноларинголога для диагностики и лечения патологии верхних дыхательных путей.

6) Профилактические мероприятия:

Уменьшение воздействия на пациентов факторов риска:

- отказ от курения (в том числе пассивного);
- уменьшение воздействия сенсibilизирующих и профессиональных факторов;
- отказ от продуктов, лекарств, пищевых добавок, вызывающих симптомы БА;
- уменьшение воздействия домашних и внешних аллергенов;

- нормализация массы тела.

У пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА – ежегодная вакцинация от гриппа. Лечение заболеваний верхних дыхательных путей (ринит, полипы и др.) и гастроэзофагеального рефлюкса (при их наличии) [1].

7) **Индикаторы эффективности лечения:**

- стабилизация состояния больного.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

10.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

Жизнеугрожающее состояние (слабые респираторные усилия, «немое легкое», цианоз, брадикардия или гипотензия, спутанность сознания или кома). Больной должен быть немедленно госпитализирован в ОАРИТ. Транспортировка в стационар на фоне проводимой терапии [2, 3].

11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:

1) **Диагностические мероприятия:** смотрите пункт 9.1.

2) **Медикаментозное лечение:** смотрите пункт 9.4.

2) **Диагностический алгоритм:**

Симптомы/показатели	I стадия	II стадия	III стадия
Приступы	частые, некупируемые	не купируются, одышка резко выражена	
Кашель	непродуктивный, мокрота трудно отделяется	то же	
Вынужденное положение	ортопноэ (одышка, в положении лежа, сидя или стоя больному легче)	ортопноэ	
Дыхание	до 40 в минуту, вовлечена вспомогательная дыхательная мускулатура	до 60 в минуту	редкое, поверхностное, аритмичное
Кожные покровы	выраженный цианоз	бледно-серые, влажные, шейные вены набухшие	холодный пот, диффузный разлитой цианоз
Перкуссия	коробочный звук	то же	то же
Изменения со стороны ЦНС	больной подавлен, может присутствовать испуг	возбуждение сменяется апатией	судороги, потеря сознания
Аускультация	дыхание мозаичное, задействованы все отделы легкого	имеются большие участки обоих легких, не задействованные в дыхании	полное отсутствие дыхательных шумов или они очень слабые
Пульс	120 ударов в минуту	140 ударов в минуту	нитевидный
ЭКГ	видны признаки перегрузки правых отделов сердца (предсердия и желудочка), отклонение эл. оси сердца вправо	признаки перегрузки правых отделов сердца, аритмии различного рода, снижение амплитуды зубца Т	может быть фибрилляция желудочков
Общий анализ крови	полицитемия (повышенное содержание эритроцитов), значительное повышение гемоглобина, эозинофилия, лимфопения	то же	то же, добавляется значительное повышение гематокрита

12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:**

Жалобы и анамнез: смотрите пункт 9.1.

Физикальное обследование: смотрите пункт 9.1.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: повышение уровня всех клеточных элементов крови;
- биохимический анализ крови: повышение уровня α_1 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот;
- газовый состав крови: умеренная артериальная гипоксемия (PaO_2 60–70 мм рт.ст.) и нормокапния ($PaCO_2$ 35–45 мм рт.ст.), далее – выраженная артериальная гипоксемия (PaO_2 50–60 мм рт.ст.) и гиперкапния ($PaCO_2$ 50–70 и более мм рт.ст.);
- кислотно-основное состояние крови: респираторный ацидоз, метаболический ацидоз.

Инструментальные исследования:

- ЭКГ: электрическая ось сердца отклонена вправо, явления перегрузки правого предсердия и правого желудочка (легочное сердце), депрессия зубца Т в грудных отведениях, различные формы нарушений сердечного ритма.

Газы крови	артериальная гипоксемия PaO ₂ 60–70 мм рт.ст. нормакапния PaCO ₂ 35–45 мм рт.ст.	артериальная гипоксемия PaO ₂ 50–60 мм рт.ст. гиперкапния PaCO ₂ 50–70 и более мм рт.ст.	тяжелая артериальная гипоксемия PaO ₂ 40–55 мм рт.ст. резко выраженная гиперкапния PaCO ₂ 80–90 мм рт.ст.
Биохимический анализ крови	повышение уровня α ₁ - и γ-глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот	то же	то же
КОС	Респираторный ацидоз pH<7,35	Респираторный ацидоз pH<7,2	Респираторный ацидоз Метаболический ацидоз pH<6,8

3) **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- ОАК;
- КОС;
- биохимические показатели (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок крови, альбумин, уровень α₁- и γ-глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот);
- определение газового состава артериальной крови;
- ЭКГ.

4) **Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- уровень общего иммуноглобулина Е;
- общий анализ мокроты;
- цитологическое исследование мокроты;
- флюорография/рентгенография органов грудной клетки;
- специфическая алергодиагностика;
- эозинофильный катионный протеин;
- определение специфических антител к антигенам гельминтов и паразитов;
- компьютерная томография органов грудной клетки по показаниям;
- ЭХО-кардиография по показаниям;
- фибробронхоскопия по показаниям.

5) **Тактика лечения:** смотрите пункт 9.4.

Немедикаментозное лечение: не существует.

Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств:

- кислород, м³
- преднизолон 30 мг
- натрия хлорид 0,9% – 400,0 мл
- натрия хлорид 0,9% – 5,0 мл
- аминофиллин 2,4% – 5,0 мл
- эпинефрин 0,18% – 1,0 мл
- декстрола 5% – 400,0 мл
- сальбутамол раствор для небулайзера 20 мл.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- натрия гидрокарбонат 4% – 400,0 мл.

Хирургическое вмешательство: нет.

Другие виды лечения: не существует.

6) **Показания для консультации специалистов:** смотрите пункт 9.5.

7) **Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- больной должен быть немедленно госпитализирован в ОАРИТ.

8) **Индикаторы эффективности лечения:** смотрите пункт 9.8.

13. Медицинская реабилитация: нет.

14. Паллиативная помощь: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

МКБ – международная классификация болезней
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 АД – артериальное давление
 SpO₂ – уровень сатурации кислорода в крови
 СЛР – сердечно-легочная реанимация
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 КОС – кислотно-основное состояние
 ЭКГ – электрокардиография
 PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
 PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

16. Список разработчиков протокола:

1) Малтабарова Нурила Амангалиевна – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры скорой неотложной помощи и анестезиологии, реаниматологии, член Международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов, член Федерации анестезиологов-реаниматологов РК.

2) Саркулова Жанслу Нукиновна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова», заведующая кафедрой скорой неотложной медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии с нейрохирургией, председатель филиала Федерации анестезиологов-реаниматологов РК по Актыбинской области.

3) Алпысова Айгуль Рахманберлиновна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский

государственный медицинский университет», заведующая кафедрой скорой и неотложной медицинской помощи №1, доцент, член «Союза независимых экспертов».

4) Кокошко Алексей Иванович – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры скорой неотложной помощи и анестезиологии, реаниматологии, член Международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов, член Федерации анестезиологов-реаниматологов РК.

5) Ахильбеков Нурлан Салимович – РГП на ПХВ «Республиканский центр санитарной авиации», заместитель директора по стратегическому развитию.

6) Граб Александр Васильевич – ГКП на ПХВ «Городская детская больница №1» Управление здравоохранения города Астаны, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, член Федерации анестезиологов-реаниматологов РК.

7) Сартаев Борис Валерьевич – РГП на ПХВ «Ре-

спубликанский центр санитарной авиации», врач мобильной бригады санитарной авиации.

8) Дюсембаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Список рецензентов: Сагимбаев Аскар Алимжанович – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный центр нейрохирургии», начальник отдела менеджмента качества и безопасности пациентов Управления контроля качества.

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.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пересмотр 2011. – Под ред. А.С. Белевского. – М.: Росс. Респираторобщество, 2012. – 108 с.
2. Global strategy for asthma management and prevention, 2012 (Update). – M. FitzGerald et al, 2013. – 128 p.
3. British guideline on the management of asthma – a national clinical guideline. – Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – London, 2014. – 158 p.
4. Лещенко И.В. Рациональная неотложная помощь при остром бронхообструктивном синдроме / И.В. Лещенко // Практическая пульмонология. – 3. – 2011. – С. 16–23.
5. Каражанова Л.К. Тяжелое обострение бронхиальной астмы: Диагностика, лечение (лекция) / Л.К. Каражанова, А.С. Жунуспекова, М.Е. Сабербекова и др. // Наука и здравоохранение. – 4. – 2014. – С. 9–12.

Клинический протокол диагностики и лечения: Эмпиема плевры у взрослых

Рекомендовано Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 10 декабря 2015 года
Протокол №19

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1. **Название протокола:** Эмпиема плевры у взрослых.

2. **Код протокола:**

3. **Код по МКБ 10:**

J86.0 – Пиоторакс с фистулой

J86.9 – Пиоторакс без фистулы

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

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

К – калий

Na – натрий

Ca – кальций

ДН – дыхательная недостаточность

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОЭП – острая эмпиема плевры

ТТ – торакотомия

ТС – торакоскопия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБС – фибробронхоскопия

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХЭП – хроническая эмпиема плевры

ЭКГ – электрокардиография

ЭП – эмпиема плевры

ЭФФГС – эндоскопическая эзофагогастроскопия

ЭхоКГ – Эхокардиография

5. **Дата разработки протокола:** 2015 год.

6. **Категория пациентов:** взрослые.

7. **Пользователи протокола:** торакальные хирурги, общие хирурги, терапевты, инфекционисты, пульмонологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи и фельдшеры скорой медицинской помощи, врачи общей практики.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Уровень I	Доказательства, полученные в ходе по крайней мере от одного должным образом разработанного случайного контролируемого исследования или мета-анализа
Уровень II	Доказательства, полученные в ходе по крайней мере от одного хорошо разработанного клинического испытания без надлежащей рандомизации, от аналитического когортного или исследования типа случай-контроль (предпочтительно из одного центра) или от полученных драматических результатов в неконтролируемых исследованиях
Уровень III	Доказательства, полученные от мнений авторитетных исследователей на основе клинического опыта
Класс A	Рекомендации, которые были одобрены по согласованию по крайней мере 75% процентов мультисекторной группы экспертов
Класс B	Рекомендации, которые были несколько спорны и не встречали согласие
Класс C	Рекомендации, которые вызвали реальные разногласия среди членов группы

8. Определение:

Эмпиема плевры (гнойный плеврит) – ограниченное или диффузное воспаление висцерального или париетального листков плевры, протекающее с накоплением гнойного экссудата в плевральной (физиологической, анатомической) полости и сопровождающееся признаками гнойной интоксикации, выраженной гипертермией и, нередко, дыхательной недостаточностью. Хроническая эмпиема плевры – гнойно-деструктивный процесс в остаточной плевральной полости с грубыми и стойкими морфологическими изменениями, характеризующийся длительным течением с периодическими обострениями.

9. Клиническая классификация:

Существует несколько классификаций эмпиемы плевры [10].

По этиологическому признаку	По патогенетическому признаку	По характеру поражения легочной ткани	По характеру сообщения полости эмпиемы с внешней средой и бронхиальным деревом	По локализации полости выделяют	По распространенности
неспецифические	пара- и метапневмонические	эмпиемы без деструкции легочной ткани (неосложненные)	закрытые эмпиемы	апикальные	тотальные
специфические	послеоперационные	эмпиемы с деструкцией легочной ткани (осложненные)	эмпиемы с бронхоплевральным, бронхоплевроторакальным и плевроторакальным свищом	междольевые	распространенные (диффузные)
смешанные	травматические			парамедиастинальные	ограниченные
	метастатические			пристеночные	
	контактные* (переходные)			базальные и их комбинации	
	симпатические** (сочувственные, коллатеральные) эмпиемы плевры				

* К контактными относят:

– эмпиемы вследствие прорыва гнойников средостения.

** К симпатическим:

– эмпиемы при поддиафрагмальных абсцессах.

– При ограниченной эмпиеме в процесс вовлекается одна стенка плевральной полости, при распространенной (диффузной) эмпиеме в процессе участвуют две и более стенки плевральной полости, при тотальной эмпиеме вся плевральная полость охвачена патологическим процессом – от диафрагмы до купола плевры.

По степени сдавления легкого различают три степени коллапса легкого:

степень	характеристика
1-я	легочная ткань спадается только в пределах плаща;
2-я	спадение легочной ткани наблюдается в пределах ствола легкого;
3-я	коллапс легочной ткани вплоть до ядра легкого. От степени коллапса легочной ткани зависит способность легкого к расправлению после ликвидации патологического процесса в полости эмпиемы.

По клиническому типу различают:

острые
подострые
септические
хронические эмпиемы

Разграничение этих форм целесообразно, но очень затруднительно из-за отсутствия четких признаков перехода острой эмпиемы в хроническую стадию.

Виды эмпиемы плевры:

- острые (длительность заболевания до 8 недель);
- хронические (длительность заболевания более 8 недель).

Острые и хронические эмпиемы плевры разделяют на группы:

- По характеру экссудата:
 - гнойные;
 - гнилостные;
 - анаэробные.
- По характеру микрофлоры:
 - специфические (туберкулезные, актиномикотические, сифилитические и т.д.);
 - неспецифические (стафилококковые, стрептококковые, пневмококковые, анаэробные и т.д.);
 - вызванные смешанной флорой.
- По происхождению:
 - первичные;
 - вторичные.
- По характеру сообщения с внешней средой:
 - не сообщающиеся с внешней средой (собственно эмпиемы);

- сообщающиеся с внешней средой (пиопневмоторакс).
- По распространенности процесса:
 - свободные эмпиемы (тотальные, субтотальные, малые);
 - ограниченные (осумкованные) эмпиемы;
 - пристеночные (паракостальные);
 - базальные (между диафрагмой и поверхностью легкого);
 - интерлобарные или междолевые (в междолевой борозде);
 - апикальные или верхушечные (над верхушкой легкого);
 - медиастинальные (прилегающие к средостению).
- По количеству полостей:
 - однокамерные;
 - многокамерные (гнойные скопления в плевральной полости разделены между собой спайками).
- По наличию осложнений:
 - неосложненные;
 - осложненные;
 - флегмона грудной стенки;
 - аспирационная пневмония противоположного легкого;
 - гнойный перикардит;
 - миокардит;
 - сепсис;
 - острый остеомиелит ребер;
 - эрозивные кровотечения из межреберной артерии и других сосудов грудной стенки;
 - гипоксические язвы желудка с кровотечением;
 - тромбоэмболия ветвей легочной артерии;
 - гипопроотеинемия с анасаркой;
 - контрлатеральный спонтанный пневмоторакс;
 - кровохарканье или легочное кровотечение.
- По клиническому течению:
 - протекающие с выраженной интоксикацией вследствие бурного гнойного воспаления полости эмпиемы или/и обострения воспалительного процесса в легких;
 - протекающие с умеренной интоксикацией;
 - «со стертой» клинической картиной и компенсированным состоянием больного.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

- 10.1 Показания для экстренной госпитализации:
- установленный диагноз: острая эмпиема плевры;
 - обоснованное предположение о наличии ЭП.
- 10.2 Показания для плановой госпитализации:
- состояние после безуспешной консервативной терапии плеврита, крупозной пневмонии, гидро-, пневмоторакса (через 2 недели после «выздоровления» рентгенологической картины легких).

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

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

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин общий, АЛТ, АСТ, глюкоза);
- пункция плевральной полости с целью эвакуации содержимого;
- клинический и цитологический анализ пунктата;
- УЗИ плевральных полостей (УД – В);
- ЭКГ для исключения сердечной патологии;
- обзорная рентгенография органов грудной клетки (УД – В);
- контрастная рентгенография (рентгеноскопия) пищевода и желудка с барием (в положении стоя);
- ЭФФГС (УД – В).

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- КТ органов грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования, не проведенные на амбулаторном уровне):

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, К, Na, Ca);
- коагулология (АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО, фибриноген А, фибриноген Б, время свертываемости крови);
- пункция плевральной полости с целью эвакуации содержимого;
- клинический и цитологический анализ пунктата;
- посев пунктата для определения флоры;
- микробиологическое исследование мокроты (или мазок из зева);
- определение чувствительности к антибиотикам;
- определение группы крови по системе АВО;
- определение резус-фактора крови;
- анализ крови на ВИЧ;
- анализ крови на сифилис;
- определение HBsAg в сыворотке крови;
- определение суммарных антител к вирусу гепатита С (HCV) в сыворотке крови;
- ЭКГ;
- бронхоскопия;

- фистулография;
- ТС;
- обзорная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (УД – В);
- спирография с целью оценки дыхательных возможностей.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- КТ органов грудной клетки с целью уточнения распространенности процесса, связи с окружающими органами и внешней средой, ограниченность (степень рекомендации – А) [2];
- диагностическая ТС в случаях коллапса или ателектаза легкого с нарастанием дыхательной недостаточности, а также для дренирования плевральной полости, введения антибактериальных препаратов, закрытия свища;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза (в случаях наличия свободной жидкости в малом тазу, выпота, изменения картины при полисерозитах);
- УЗИ плевральных полостей (УД – В);
- ЭФГДС при наличии трахеопищеводного или плевро-гастрального свища (УД – В);
- обзорная рентгенография органов брюшной полости (для исключения свободного газа и патологического выпота в брюшной полости и малом тазу);
- ЭКГ;
- ЭхоКГ (учитывая локализацию поражения и исключения патологического выпота в медиастинальное пространство и выявления перикардально-плеврального свища);
- МРТ органов брюшной полости (в случаях наличия свища между плевральной и брюшной полостью или полым органом брюшной полости, а также при подозрении на перитонит).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез: как правило ЭП наслаивается на клинические проявления того первичного заболевания (пневмония, абсцесс легкого, плеврит), осложнением которого она явилась.

Жалобы:

- сильная, колющая боль в боку (локализация боли зависит от анатомических особенностей расположения патологического (гнойного) экссудата и формирования спаечного (фиброзных тяжей) процесса (наддиафрагмальное, междолевое, реберно-медиастинальное и т.д.), усиливающаяся при дыхании и кашле;
- исхудание;
- потеря аппетита;
- слабость;

- частый сухой, навязчивый, мучительный кашель, в некоторых же случаях (при наличии бронхоплеврального свища) отмечается выделение мокроты или гноя;
- рецидивирующая лихорадка;
- симптомы выраженной интоксикации: сухой кашель, температура тела 39–40°, тахикардия;
- частое, неполное (поверхностное) дыхание;
- одышка;
- гнойные выделения из свища грудной стенки (если такой имеется);
- рвота при длительной и нарастающей интоксикации.

Анамнез:

В анамнезе у больных имеется указание на перенесенный острый экссудативный плеврит. В одних случаях плеврит был «излечен» консервативным путем, в других была произведена одна из принятых операций, после которой остался незаживающий свищ грудной стенки, выделяющий небольшое количество гноя.

При подозрении на ЭП заболевание начинается с сильных колющих болей в той или иной половине грудной клетки, усиливающихся при дыхании и кашле (уровень доказательств – III, сила рекомендации – А) [2].

12.2 Физикальное обследование:

- западение грудной клетки, сужение межреберий, кифосколиоз, ограничение дыхательной экскурсии соответствующей половины груди;
- перкуторно определяется притупление, дыхательные шумы резко ослаблены или не проводятся;
- утолщение ногтевых фаланг пальцев рук (при длительном, вялотекущем процессе);
- увеличение печени и селезенки;
- кожа и подкожные слои мягких тканей могут быть гиперемированы, отмечается отек и местная болезненность;
- вынужденное положение из-за боли и одышки;
- при длительном и запущенном процессе могут наблюдаться симптомы мозговой интоксикации: психические расстройства, головные боли, возбудимость;
- при длительной и нарастающей интоксикации возникает цианоз, ДН, шоковое состояние;
- спирография – помогает оценить дыхательные возможности, степень нарушения дыхания, кровоснабжения, печеночной и почечной недостаточности.

12.3 Лабораторные исследования:

- ОАК: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ до 40–70 мм/ч.;
- биохимический анализ крови: гипопропротеинемия за счет снижения уровня альбумина, гипохолестеринемия, снижение уровня протромбина, трансаминаз и фибриногена;
- общий анализ мочи: наблюдается микрогематурия, цилиндрурия, лейкоцитурия, бактериурия, гипоизостенурия.

12.4 Инструментальные исследования:

- обзорная рентгенография органов грудной клетки: при просвечивании отжатое легкое на больной стороне с утолщенной поверхностью, полость, заполненная воздухом, с горизонтальным уровнем жидкости на дне. При хронической осумкованной эмпиеме плевры без свища отмечается наличие гомогенного интенсивного пристеночного затемнения с четкими плотными краями;
- при фистулографии определяются границы, положение полости, наличие свища, проводится анализ локализации полости и решение дальнейшей тактики;
- КТ органов грудной клетки: наличие поджатого легкого, жидкости (разной плотности) и воздуха в плевральной полости, смещение органов средостения в здоровую сторону, а также наличие тяжей, швартов и перемычек с ячеистой структурой позволяет с точностью определить локализацию, уровень поражения и степень дыхательной недостаточности у больного, а также дает возможность определить уровень и объем планируемого оперативного вмешательства;
- при бронхографии определяется локализация патологического процесса, связь с окружающими тканями и полостями, оценивается состояние бронхиального дерева;
- плевральная пункция в 7–8 межреберье по средней лопаточной линии по верхушечному краю нижележащего ребра позволяет оценить характер содержимого полости поражения;
- бронхоскопия позволяет определить точную ло-

кализацию скопления гноя, провести санацию полости и биопсию участка поражения;

- ТС помогает оценить полость эмпиемы, характер плевральных сращений, выявить устье плевробронхиального свища и прицельно установить дренаж.

12.5. Показания для консультации специалистов:

- Консультация пульмонолога: в целях определения степени ДН, функциональных возможностей легких, а также проведения предоперационной антибактериальной терапии.
- Консультация анестезиолога-реаниматолога: для решения вопроса об оперативном лечении, предоперационной подготовки, выбора метода анестезии.
- Консультация кардиолога: для исключения поражения медиастинума, исключения наличия свища и противопоказаний к проведению операции или назначения кардиотрофических и стимулирующих препаратов при выборе консервативного метода лечения.
- Консультация абдоминального хирурга: при наличии свищевого хода в полость органов брюшного пространства или саму полость, для проведения параллельной консервативной терапии или санации брюшной полости.
- Консультация клинического фармаколога: с целью подбора адекватной терапии антибактериальными и поддерживающими, сопроводительными препаратами до, во время и после операции и на протяжении всего лечения.
- Консультация терапевта: при наличии соответствующей сопутствующей патологии.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ЭП

Нозология	Характерные синдромы/симптомы	Дифференцирующий тест
Эмпиема плевры	Боль колющего характера, тяжесть на стороне поражения, вынужденное положение тела, сухой кашель, фебрильная лихорадка, выделение гноя из свища на грудной стенке.	КТ – наличие поджатого легкого, жидкости (разной плотности) и воздуха в плевральной полости, смещение органов средостения в здоровую сторону, а также наличие тяжей, швартов и перемычек с ячеистой структурой.
Серозный плеврит	Субфебрильная температура, затруднение дыхания, тупая боль в грудной клетке, акроцианоз.	Обзорная рентгенография легких – невыраженность поражения плевры, стеснение легкого в здоровую сторону, прозрачность и интенсивность экссудата, отсутствие грубых деформирующих изменений со стороны плевральной полости.
Казеозная пневмония	Выражены синдром интоксикации и бронхолегочные проявления заболевания. Температура тела до 39–40°C, постоянная. Отмечаются также потеря аппетита вплоть до анорексии, диспепсические явления, снижение массы тела. Больные жалуются на боль в груди, одышку, кашель с мокротой, иногда окрашенной в ржавый цвет или гнойный характер. Профузный пот, цианотичность кожных покровов.	Рентгенологическая картина: поражает целую долю или целое легкое и процесс двусторонний, с наличием большого количества каверн, деструкции легкого, высокое стояние купола диафрагмы.

Гангрена легкого	Высокая лихорадка, боль в грудной клетке, одышка, бледность и цианоз кожных покровов, потливость, прогрессирующее снижение массы тела, обильное выделение зловонной мокроты.	Рентгенография легких – обширное затемнение (полость распада неоднородной плотности) в пределах доли с тенденцией распространения на соседние доли или все легкое. КТ – в крупных полостях определяются тканевые секвестры разной величины. Микроскопическое исследование мокроты: дитриховские пробки, некротизированные элементы легочной ткани, отсутствие эластических волокон.
Перелом ребра или межреберная невралгия	Боли острого характера, усиливаются при дыхании, физически нормального самочувствия, отсутствие выраженной клиники.	Рентгенография ОГК – наличие изменения структуры ребра (ребер); При назначении анальгетиков – другая симптоматика отсутствует.
Патология пищевода, ССС	Нарушение сердцебиения, ритма, пульса, холодный пот, тахикардия, сосудистый спазм, скачки АД. При патологии пищевода – дисфагии, срыгивания или рвота, боли спазмирующего характера, локализуются больше в мезогастррии или в медиастинуме.	ЭКГ, миография, исследование пищевода рентгеноконтрастным зондом или бариевой взвесью, ЭФГДС, ЭхоКГ.
Поддиафрагмальный абсцесс	Боли чаще в правом подреберье, самостоятельно купируются, лихорадка может отсутствовать, лейкоцитоз умеренный, без изменения формулы.	Обзорная рентгенография органов грудной клетки с захватом брюшной полости. КТ – указывает на точную локализацию патологического процесса по отношению к диафрагме и связь двух полостей.
Опухоли средостения, полости грудной клетки (Саркома Юинга, PNET, мезотелиома, МТС в плевру)	Боли могут быть нечастыми, летучими, купируются анальгетиками. Периодически наблюдается ДН при большом объеме опухоли со стеснением органов. Опухолевая интоксикация. Некупируемая лихорадка.	Биопсия – выявление опухолевых клеток при торакоскопии. Наличие патологических клеток в ОАК, Б/хАК – изменений уровня ферритина, ЛДГ, ЩФ.

13. Цели лечения:

- устранение источника воспаления (экссудата, плевральных листков, свища);
- нормализация показателей крови.

14. Тактика лечения:

- основным методом лечения ЭП является местное лечение (санация плевральной полости) (уровень доказательства II, сила рекомендации – А) [2];
- при подтверждении диагноза ЭП показано экстренное лечение в условиях стационара с началом комплексного лечения;
- плевральная пункция с забором материала на бактериологическое исследование и эвакуацией содержимого полости;
- предоперационная подготовка во всех случаях, учитывая риск генерализации процесса, для исключения осложнений и минимизации повреждения окружающих органов и тканей, а также облегчения анестезиологического пособия.

14.1 Хирургическое вмешательство:

14.1.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях – плевральная пункция.

14.1.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

- плеврэктомия с декортикацией легкого;

- санация плевральной полости;
- предварительная интубация противоположного главного бронха при тотальном или субтотальном одностороннем поражении.

Показания к операции:

- ранняя ТС от момента установления диагноза, что снижает риск развития инфекционных осложнений, генерализации процесса, вовлечение окружающих структур в гнойный процесс (уровень доказательства – III, сила рекомендации – B) [2];
- ТТ для более глубокого исследования полости, декортикации и радикальном устранении очага с последующей санацией плевральной полости при наличии:
 - запущенного процесса или спаек и грубых деформирующих изменений в грудной клетке;
 - свищевых ходов.

Противопоказания к операции:

- осложнения в виде диссеминации и генерализации процесса;
- сепсис;
- ИТШ;
- двустороннее поражение;
- ДН выше III степени.

Варианты оперативного лечения:

- торакоскопия;
- торакотомия.

Открытый метод (ТТ) выполняется путем широкого разреза по ходу межреберных промежутков в 6–8 межреберье (иногда с резекцией 2–3 ребер) на стороне поражения. Данный вид операции предпочтителен при субтотальном или тотальном поражении, для удобства доступа, максимальной активности хирургов, быстроты выполнения и полной ресанации полости грудной клетки.

Закрытый метод (ТС) применяется при более ограниченных процессах, осумкованных и начавшихся, путем проколов по 10 мм от 2-х до 5 троакаров. В сравнении с открытым доступом ТС дает лучшие косметические результаты, снижает продолжительность госпитализации, уменьшает послеоперационные боли и ускоряет восстановление, также снижая риск возникновения послеоперационных осложнений (сила рекомендации – В); Использование сшивающего аппарата дает более надежное закрытие культи доли легкого или культи ворот легкого, чем использование традиционного метода (сила рекомендации – С); Завершение операции первичным наложением швов показано при всех случаях, если произведена некрэтомия, отсутствует риск формирования свищей, а также учитывая давление грудной полости. (уровень доказательства – II, сила рекомендации – В). Дренаж плевральной полости с целью восстановления давления в полости, эвакуации избытка отделяемого (геморрагического серозного, гнойного), для возможности доступа и введения лекарственных препаратов, эвакуации воздуха рекомендовано в любых случаях. Реторакотомия с повторной ревизией и санацией рекомендована в случае ухудшения состояния в послеоперационном периоде, возникновение срочных осложнений.

14.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: режим 1 (постельный);

Диета: диета 7 (богатая калориями).

14.3.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводится.

14.3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

№п/п	Название МНН	Доза	Кратность	Способ введения	Продолжительность лечения	Примечание	УД
1	Морфина гидрохлорид	1% – 1 мл	через каждые 6 часов	в/м	1–2 дня	Наркотический анальгетик для обезболивания в послеоперационном периоде	В
2	Тримеперидин	2% – 1 мл	через каждые 4–6 часов	в/м	1–2 дня	Наркотический анальгетик для обезболивания в послеоперационном периоде	В
3	Кетопрофен	300 мг, поддерживающая – 150–200 мг/сут. 100 мг 100–200 мг в 100–150 мл 0,9% раствора натрия хлорида	2–3 раза	внутрь в/м, в/в	2–3 дня	Ненаркотический анальгетик	А

14.3 Медикаментозное лечение

Антибактериальная терапия. При воспалении послеоперационной раны и для профилактики послеоперационных воспалительных процессов применяются антибактериальные препараты. С этой целью применяются цефазолин или гентамицин при аллергии на б-лактамы или ванкомицин при выявлении/высоком риске наличия метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Согласно рекомендациям Scottish Intercollegiate Guidelines и др. антибиотико-профилактика при данном виде операций настоятельно рекомендована. В случаях эндоскопического удаления ИТТ с целью антибиотикопрофилактики назначается один из нижеуказанных препаратов. При возникновении гнойно-воспалительных осложнений предпочтение следует отдавать комбинации (2–3) антибиотиков различных групп. Изменение перечня антибиотиков для периоперационной профилактики должно проводиться с учетом микробиологического мониторинга в стационаре.

Анальгетическая терапия. Ненаркотические и наркотические анальгетики (трамадол или кетопрофен или кеторолак; парацетамол). НПВС в целях обезболивания назначается перорально. НПВС в целях послеоперационного обезболивания следует начинать за 30–60 мин. до предполагаемого окончания операции внутривенно. Не показано внутримышечное введение НПВС для послеоперационного обезболивания из-за изменчивости концентраций препаратов в сыворотке крови и боли, вызванной инъекцией, исключением является кеторолак (возможно внутримышечное введение). НПВС противопоказаны пациентам с язвенными поражениями и кровотечениями из желудочно-кишечного тракта в анамнезе. В данной ситуации препаратом выбора будет парацетамол, не оказывающий влияния на слизистую желудочно-кишечного тракта. Не следует комбинировать НПВС между собой. Комбинация трамадола и парацетамола является эффективной.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

№п/п	Название МНН	Доза	Кратность	Способ введения	Продолжительность лечения	Примечание	УД
4	Кеторолак	10–30 мг	4 раза в день (каждые 6–8 ч.)	в/м, в/в, внутрь	не более 5 дней, 2-х дней детям, внутрь не более 5–7 дней	Ненаркотический анальгетик для лечения острых и сильных болей	А
5	Трамадол	100 мг – 2 мл	2–3 раза	в/м	в течение 2–3 дней	Анальгетик смешанного типа действия в послеоперационном периоде	А
6	Ампициллин	0,25–0,5 г (взрослые), 0,25–0,5 г	4–6 раз в сутки каждые 6–8 ч.	внутри, в/м	от 5–10 дней до 2–3 нед. и более	Антибиотик группы полусинтетических пенициллинов широкого спектра	А
7	Цефтазидим	0,5–2 г	2–3 раза в сутки	в/м, в/в	7–14 дней	Цефалоспорины 3-го поколения	А
8	Цефтриаксон	1–2 г или 0,5–1 г	1 раз/день 2 раза в день	в/м, в/в	7–14 дней	Цефалоспорины 3-го поколения	А
9	Цефотаксим	1 г 1 г в тяжелых случаях	2 раза в день 3–4 раза	в/м, в/в	7–14 дней	Цефалоспорины 3-го поколения	А
10	Цефепим	0,5–1 г до 2 г (при тяжелых инфекциях)	2–3 раза	в/м, в/в	7–10 дней и более	Цефалоспорины 4-го поколения	А
11	Цефоперазон	2–4 г (взрос), при тяжелых инфекциях: 8 г (взрос); 50–200 мг/кг (дети)	2 раза в день	в/м, в/в	7–10 дней	Цефалоспорины 3-го поколения	А
12	Амикацин	10–15 мг/кг	2–3 раза	в/в, в/м	при в/в введении – 3–7 дней, при в/м – 7–10 дней	Антибиотик-аминогликозиды	А
13	Гентамицин	0,4 мг/кг, 0,8–1 мг/кг при тяжелых инфекциях	2–3 раза	в/в, в/м	7–8 дней	Антибиотик-аминогликозиды	В
14	Ципрофлоксацин	250 мг–500 мг	2 раза	внутри	7–10 дней		В
15	Левофлоксацин	250–750 мг 250–750 мг	1 раз в сутки	внутри, в/в капельно медленно каждые 24 ч. (дозу 250–500 мг вводят в течение 60 мин., 750 мг – в течение 90 мин.)	7–10 дней	При нарушении функции почек требуется корректировка режима введения	А
16	Меропенем	500 мг, при внутрибольничных инфекциях – 1 г	каждые 8 часов	в/в	7–10 дней	Антибиотики-карбапенемы	А
17	Азитромицин	по 500 мг/сут.	1 раз в сутки	внутри	3 дня	Антибиотики-азалиды	А
18	Кларитромицин	по 250–500 мг	2 раза в сутки	внутри	10 дней	Антибиотики-макролиды	А

19	Метронидазол	500 мг	каждые 8 часов	внутри в/в непре- рывного (струйного) или капель- ного введе- ния – 5 мл/ мин.	7–10 дней	Антибактериальное средство, производное нитроимидазола	В
20	Флуконазол	150 мг	1 раз в сутки	внутри	однократно	Противогрибко- вое средство для профилактики и лечения микозов	А
21	Надропарин	0,3 мл	1 раз в сутки	в/в, п/к	7 дней	Антикоагулянт прямого действия (для профилактики тромбозов). Дол- жен усиливаться комбинацией или вторым антибиоти- ком после прове- денной операции	А
22	Повидон – йод	10% раствор	ежедневно	наружно	по мере необхо- димости	Антисептик для обработки кожных покровов нераз- бавленный раствор, дренажных систем разбавленный в 10 или 100 раз	В
23	Хлоргексидин	0,05% водный раствор		наружно	однократно	Антисептик для обработки опера- ционного поля, рук хирурга	А
24	Этанол	раствор 70%		наружно	однократно	Антисептик для обработки опера- ционного поля, рук хирурга	А
25	Перекись водо- рода	3% раствор		наружно	по мере необхо- димости	Антисептик для об- работки ран	В
26	Натрия хлорид	0,9% – 400 мл	1–2 раза	в/в капельно	в зависимости от показания	Растворы для инфу- зий, регуляторы во- дно-электролитного баланса и КЩС	А
27	Декстроза	5%, 10% – 400 мл, 500 мл; раствор 40% в ампу- ле 5 мл, 10 мл	1 раз	в/в капельно	в зависимости от показания	Раствор для инфу- зий, при гипоглике- мии, гиповолемии, интоксикации, дегидратации	А
28	Аминоплаз- маль	10% (5%) раствор – до 20 (40) мл/кг/сут.	1 раз	в/в капельно	в зависимости от состояния больного	Средство для парентерального питания	В
29	Инфезол	раствор для инфу- зий, 10–25 мл/кг массы тела	1 раз	в/в капельно	по показаниям	Средство для парентерального питания, белки и аминокислоты	В

14.3.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.4 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

- УВЧ;
- магнитотерапия;
- электрофорез;

■ биоптрон.

14.5 Профилактические мероприятия

Первичная профилактика:

- рекомендуется лечебно-охранительный режим с регулярным наблюдением у пульмонолога, торакального хирурга, терапевта;
- профилактика ОРЗ.

Вторичная профилактика: ранняя диагностика, своевременная госпитализация и оперативное лечение.

14.6 Дальнейшее ведение:

- Ранняя активизация в день операции или на первые сутки.
- Энтеральное питание – питье с первых суток, жидкая пища – с появлением кишечной перистальтики и отхождением газов. Улучшением дыхательной активности, разинтубации.
- Извлечение назогастрального зонда (в случае установки) – в день операции.
- Проведение инфузионной терапии, антибактериальной терапии, лечение сопутствующих заболеваний по показаниям.
- Профилактика тромбозов и нарушений микроциркуляции низкомолекулярными гепаринами.
- Удаление контрольного дренажа – на 2–4 сутки при отсутствии отделяемого или снижении количества и серозного содержимого.
- Снятие швов с послеоперационной раны после ТС – на 5 сутки, после ТТ – на 10–12 сутки.
- Выписка при неосложненном течении послеоперационного периода производится в течение 1–2 недель после выписки из стационара, на этот срок освобождается от работы и посещения учебных заведений.
- Обращать внимание на появление симптомов – лихорадка, одышка, слабость, кашель, боли, отделение мокроты.
- Осмотр раны на предмет отделяемого и воспаления.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- отсутствие клиники ЭП (при консервативном лечении);
- заживление операционной раны первичным натяжением, отсутствие признаков воспаления послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде и свища в позднем периоде;
- отсутствие лихорадки, болевых и других симптомов, указывающих на осложненное течение послеоперационного периода.

IV. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА.

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ешмуратов Темур Шерханович – кандидат медицинских наук, АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», заместитель Председателя правления.
- 2) Жарылкапов Нурлан Серикович – кандидат медицинских наук, АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», врач отделения торакальной хирургии.

3) Колос Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный медицинский центр», главный научный сотрудник.

4) Медеубеков Улутбек Шалхарович – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», заместитель председателя правления по научно-клинической работе.

5) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой клинической фармакологии.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

1) Пищик Вадим Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный торакальный хирург г. Санкт-Петербург, руководитель службы торакальной хирургии КБ 122 имени Л.Г. Соколова.

2) Туганбеков Турлыбек Умитжанович – доктор медицинских наук, профессор, АО «Медицинский университет Астана», заведующий кафедрой хирургической болезни №2.

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

20. Список литературы:

1. Исаков Ю.Ф. , Степанов Э.Л. , Гераськин В.И. . Руководство по торакальной хирургии у детей. – Москва, 1978. – С. 164–167.
2. Справочное руководство для врачей «Клиническая хирургия». Под редакцией Ю.М. Панцыревой. – Москва, 1988 г. – С. 125–128.
3. Напалков П.Н. , Смирнов А.В. , Шрайбер М.Г. . Хирургические болезни. – Москва, 1976. – С. 142–147.
4. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Под редакцией В.В. Кованова. – Москва, 1978 г. – С. 312–318.
5. Бисенков Л.Н. Торакальная хирургия. – 2004.
6. Стручков В.И., Пугачев А.Г. Детская торакальная хирургия. – 1975.
7. Колесников И.С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс. – 1983.
8. Бакулев А.Н., Р.С. Колесников. Хирургическое лечение гнойных заболеваний легких. – 1961.
9. Гостищев В.К. . Оперативная гнойная хирургия. – 1996.
10. [www.http://free-medbook.ru](http://free-medbook.ru)
11. www.med.ru/patient/diseases/353
12. [www.http://diseases.academic.ru/1168](http://diseases.academic.ru/1168)

Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей: практические рекомендации



А.А. Зайцев – д.м.н.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва

В статье рассматриваются вопросы выбора оптимальной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей (внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких). Даны практические рекомендации, представлены алгоритмы и схемы выбора антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: антибиотики, внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких.

Внебольничная пневмония

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой практического здравоохранения, что связано с высокой заболеваемостью и смертностью, экономическим «бременем» данного заболевания. В этиологии ВП преимущественное значение имеет *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50% случаев заболевания [1–3]. «Атипичные» микроорганизмы – *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ответственны за развитие 10–20% случаев [4], как правило, нетяжелых форм ВП. Типичные возбудители ВП – *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* встречаются реже (3–10%), их значение повышается у больных с тяжелым течением заболевания. *Legionella pneumophila* обнаруживают у 10% больных с тяжелой ВП, госпитализированных в ОРИТ. Клиническое значение *K. pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* возрастает при наличии таких факторов риска, как алкоголизм, проживание в домах престарелых, наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия пероральными кортикостероидами и частые/повторные курсы антибактериальной терапии [1, 5–6].

Антибактериальная терапия ВП должна проводиться сразу после установления диагноза заболевания, задержка с началом антибиотикотерапии ведет к ухудшению прогноза заболевания. В подавляющем большинстве случаев антибиотик назначается эмпирически, что требует знания спектра наиболее вероятных возбудителей и данных о локальной распространенности резистентных штаммов микроорганизмов. При выборе конкретного антибиотика необходимо учитывать следующие факторы: антимикробную активность в отношении потенциальных возбудителей ВП; при ведении амбулаторного больного – высокую биодоступность с учетом возрастных особенностей пациента и оптимальный режим дозирования (кратность приема не должна превышать двух раз в сутки, в противном случае возрастает риск невыполнения режима лечения); приемлемый профиль безопасности; минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Практические рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии нетяжелой ВП у амбулаторных больных ВП представлены в таблице 1. Среди пациентов с нетяжелой ВП (лечение в амбулаторных условиях) выделяют 2 группы,

которые различаются между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии [1]. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний и не принимающие в последние 3 мес. антибактериальные препараты, т.е. пациенты без факторов риска терапевтической неудачи. В качестве средств выбора в данной ситуации рекомендуются амоксициллин или макролидные антибиотики. Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β-лактамовых антибиотиков или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*). Во вторую группу включены пациенты, получавшие в последние 3 мес. антибактериальные препараты, и больные сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела, курение). Учитывая вероятность участия в этиологии заболевания микроорганизмов, обладающих некоторыми механизмами антибиотикорезистентности, рекомендовано начинать стартовую терапию с «защищенных» аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат или

Таблица 1. Эмпирическая антибактериальная терапия нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов [1]

Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней	Амоксициллин внутрь по 0,5–1 г 3 р./сут. или Азитромицин внутрь по 0,5 г каждые 24 ч. или Кларитромицин внутрь 0,5 г каждые 12 ч.
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней	Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,625 г 3 р./сут. или 1–2 г 2 р./сут. \pm азитромицин или кларитромицин или Левофлоксацин внутрь 0,5 г 1 р./сут. или Моксифлоксацин 0,4 г 1 р./сут. или Гемифлоксацин 0,320 г 1 р./сут.

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия у госпитализированных пациентов с ВП [8]

Нетяжелая внебольничная пневмония (лечение в отделении общего профиля)	
Бензилпенициллин в/в, в/м 2 млн. ЕД каждые 4 ч. ампициллин в/в 2,0 г каждые 6 ч. амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г каждые 6–8 ч. амоксициллин/сульбактам в/м, в/в 1 г каждые 8 ч. цефатоксим в/в, в/м 1,0–2,0 г каждые 6–8 ч. цефтриаксон в/в, в/м 2,0 г каждые 24 ч. Эртапенем в/в, в/м	\pm азитромицин 0,5 г каждые 24 ч. внутрь или кларитромицин 0,5 г каждые 12 ч.
моксифлоксацин 0,4 г каждые 24 ч. (в режиме ступенчатой терапии) левофлоксацин 0,5 г каждые 12–24 ч. (в режиме ступенчатой терапии)	
Тяжелая ВП без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> и аспирации (лечение в ОРИТ)	
амоксициллин/клавуланат ² в/в 1,2 г каждые 6–8 ч. цефтаролин ¹ в/в 0,6 г каждые 12 ч. ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г каждые 6–8 ч. цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч. цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч. цефепим в/в 2,0 г каждые 8–12 ч. эртапенем ³ в/в 1 г каждые 24 ч.	+ азитромицин в/в 0,5 г каждые 24 ч. или кларитромицин в/в 0,5 г каждые 12 ч.
моксифлоксацин в/в 0,4 г каждые 24 ч левофлоксацин в/в 0,5 г каждые 12–24 ч	+ цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч. или цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч.
¹ В регионах с высокой распространенностью полирезистентных пневмококков (ПРП) при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП (предшествующая антибиотикотерапия, развитие пневмонии на фоне вирусной инфекции) предпочтение следует отдавать цефтаролину. ² При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности. ³ У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем.	
Тяжелая ВП с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (лечение в ОРИТ)	
пиперациллин/тазобактам в/в 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч. цефепим в/в 2,0 г каждые 8 ч. меропенем в/в 1–2 г каждые 8 ч. имипенем/циластатин в/в 0,5 г каждые 6 ч. или 1 г каждые 8 ч.	+ ципрофлоксацин 0,6 г в/в каждые 12 ч. или левофлоксацин в/в + амикацин в/в 15–20 мг/кг/сут. каждые 24 ч. или гентамицин 4–5 мг/кг/сут. в/в каждые 24 ч. + азитромицин или кларитромицин в/в + амикацин в/в 15–20 мг/кг/сут. каждые 24 ч. или гентамицин в/в 4–5 мг/кг/сут. каждые 24 ч. + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Тяжелая ВП с подтвержденной/предполагаемой аспирацией (лечение в ОРИТ)	
амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г каждые 6 ч. или ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г каждые 6 ч. пиперациллин/тазобактам в/в 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч. или эртапенем в/в 1 г каждые 24 ч. меропенем в/в 1–2 г каждые 8 ч. или имипенем/циластатин 1 г каждые 8 ч.	
цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч. цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч.	+ клиндамицин в/в 0,6 г каждые 8 ч. или метронидазол в/в

амоксциллин/сульбактам). Кроме того, у пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии: «защищенный» аминопенициллин + макролид в связи с возможной ко-инфекцией с участием «атипичных» микроорганизмов. Альтернативой является применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

У пациентов, госпитализированных в отделение общего профиля, рекомендуется проведение терапии β -лактамом \pm макролидом (табл. 2). Рекомендации о возможности комбинированной стартовой терапии базируются на исследованиях, доказавших, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больных в стационаре. В случае неэффективности проводимой терапии при наличии факторов риска антибиотикорезистентных микроорганизмов (пожилой возраст, сопутствующая патология, иммуносупрессия и пр.) пациентам с факторами риска грамотрицательных энтеробактерий и пациентам, проживающим в домах престарелых, рекомендовано использование «респираторных» фторхинолонов в режиме ступенчатой терапии [7].

Больным с тяжелым течением заболевания рекомендуется про-

ведение комбинированной терапии β -лактамом в/в + макролидом в/в либо парентеральные формы «респираторных» фторхинолонов в комбинации с цефалоспорином III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [8].

Наибольшие трудности при лечении ВП возникают в случае присутствия антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, при тяжелом течении пневмонии (повышение роли *S. aureus* и семейства *Enterobacteriaceae*), а также у больных пожилого и старческого возраста [7]. Именно в вышеуказанных ситуациях наиболее часто отмечается неэффективность антибактериальной терапии, развитие осложнений заболевания, высокая летальность. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии представлены на рисунке. При наличии данных факторов применение «респираторных» фторхинолонов в стартовой терапии ВП является приоритетным (при наличии факторов риска *P. aeruginosa* препаратом выбора является левофлоксацин). Перспективы применения «респираторных» фторхинолонов у пациентов с факторами риска терапевтической неудачи основываются на целом ряде клинических исследований, показавших, что их использование сопровождается меньшей, по сравнению с другими режимами антибиотикотерапии, неэффективностью лечения [9–10].

Обострение ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения ввиду широкой распространенности с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных и смертности. Важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни больных и величину экономических затрат, является частота обострений [12–13]. В подавляющем числе случаев (75–80%) обострение ХОБЛ имеет инфекционную природу. Основными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [14–15]. Реже из образцов мокроты больных ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [16–17]. Удельный вес «атипичных» возбудителей *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии обострений составляет порядка 5% [18]. Порядка 30% обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [19]. Чаще всего выявляют риновирусы – 20–25%, реже вирусы гриппа – 3–10%.

Тяжесть обострения ХОБЛ коррелирует с типом инфекционного агента. У пациентов с легким обострением ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного

ФАКТОРЫ РИСКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВП

Факторы риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*:

- возраст <2 лет или >65 лет; терапия β -лактамами в течение последних 3 мес.;
- повторные курсы β -лактамами, макролидами или фторхинолонами;
- наличие тяжелых соматических заболеваний;
- хронический алкоголизм;
- иммунодефицитные заболевания/состояния (включая терапию системными глюкокортикоидами);
- контакт с детьми, посещающими детские сады.

Факторы риска грамотрицательных энтеробактерий:

- обитатели домов престарелых;
- сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, ХОБЛ) заболевания;
- проводимая антибактериальная терапия.

Факторы риска *P. aeruginosa*:

- «структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазия);
- системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон >10 мг/сут.);
- терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца;
- истощение.

Рисунок. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии [1–3, 11]

Таблица 3. Этиология инфекционного обострения ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и направления антибиотикотерапии [28]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	амоксциллин, азитромицин, кларитромицин, цефиксим, цефдиторен
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	амоксциллин/ клавуланат, респираторные фторхинолоны – (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грам –	левофлоксацин 750 мг, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью
ХОБЛ крайнетяжелого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грам – <i>P. aeruginosa</i> **	левофлоксацин 750 мг, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

Примечание. PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*.

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

** Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год); ОФВ₁ $<30\%$; выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели); бронхоэктазы.

выдоха за 1 секунду – ОФВ₁, частые обострения в течение года) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* [20–21]. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ $<35\%$); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; недавняя госпитализация (продолжительность ≥ 2 дней в течение прошлых 90 дней); частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

Эмпирическая антибиотикотерапия инфекционного обострения ХОБЛ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности механизмов приобретенной устойчивости к различным классам антибиотиков. С учетом вышеперечисленных требований в лечении инфекционного обострения ХОБЛ применяются β -лактамы, макро-

лиды и «респираторные» фторхинолоны. Эволюция отношения к вышеперечисленным классам антибиотиков берет свое начало с мета-анализа, выполненного Siempos I. и соавт., 2007 [21], в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ. В результате мета-анализа все перечисленные антибиотики продемонстрировали сравнимую клиническую эффективность, при этом было отмечено, что использование «респираторных» фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами. Очевидно, что в настоящее время наиболее важным критерием эффективности антибиотикотерапии при ХОБЛ является длительность периода между обострениями. С этой точки зрения, наибольшие перспективы связаны с применением именно «респираторных» фторхинолонов, что

доказано в целом ряде клинических исследований [22–25]. Так, в исследовании GLOBE прием больными гемифлоксацина характеризовался достоверным снижением частоты развития последующих обострений по сравнению с кларитромицином [26]. В исследовании MOSAIC включались пациенты в стабильном состоянии. В последующем – при развитии у них обострения (I тип по Antonisen) – создавались рандомизированные лечебные группы, получающие антибиотикотерапию по одному из четырех режимов: моксифлоксацин, амоксициллин, кларитромицин или цефуоксим. Наблюдение продолжалось в течение 9 мес. после обострения. Процент выздоровевших больных оказался сходным, однако время безрецидивного периода было более продолжительным в группе лиц, получавших моксифлоксацин [27]. В исследовании Canut et al. путем создания терапевтической модели результатов было доказано, что фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин), а также амоксициллин/клаву-

ланат и цефдиторен обеспечивают наиболее высокую эффективность в лечении пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с эритромицином, азитромицином, кларитромицином и цефаклором [22]. В работе А. Ruiz-Gonzalez и соавт. применение левофлоксацина сопровождалось наименьшей по сравнению с другими препаратами частотой госпитализаций за 6 мес. периода наблюдения (34 против 66%) [23]. Российскими учеными было показано, что применение левофлоксацина характеризовалось более быстрым купированием симптомов заболевания и увеличением сроков между

обострениями по сравнению с кларитромицином и азитромицином [24, 25].

В настоящее время предлагается следующий подход [28] к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (табл. 3). Антибиотиками выбора у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефдиторен. У пациентов с тяжелой ХОБЛ, переносящих обострение ХОБЛ, больных с факторами риска (возраст ≥ 65 лет, со-

путствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год) рекомендуется применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции ($\text{OФВ}_1 < 35\%$ от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина в дозе 750 мг/сут. или ципрофлоксацина. ■

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 82 с.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect. – 2011. – 17 (6): 1–59.
3. Mande L.L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect. Dis. – 2007. – 44 (2): 27–72.
4. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. – Thorax, 2012. – 67: 71–79.
5. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. Eur Respir J. – 2004. – 24: 779–85.
6. Arancibia F., Bauer T.T., Ewig S. et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. Arch Intern Med. – 2002. – 162: 1849–58.
7. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему. Клини. Микробиол. и Антимикроб. Химиотер. – 2007. – 1 (9): 4–19.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., с соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. – 2014. – 4: 13–48.
9. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. – Thorax, 2004. – 59: 960–5.
10. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J. Respir Crit Care Med. – 2000. – 162: 154–60.
11. Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Респираторные» фторхинолоны в терапии инфекций дыхательных путей. – РМЖ. – 2010. – 18 (30): 1883.
12. Makris D., Moschandreas J., Damianaki A. et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. Respir Med. – 2007. – 101: 1305–12.
13. Niewoehner D. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations to FEV(1) – An Intricate Tango. Respiration. – 2009. – 77 (2): 229–35.
14. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – 1: 109–4.
15. Murphy T., Parameswaran G. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. Clin Infect Dis. – 2009. – 49 (1): 124–31.
16. Murphy T., Brauer A., Eschberger K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J. Respir Crit Care Med. – 2008. – 177 (8): 853–60.
17. Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.П., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Российские Медицинские Вести. – 2006. – XI (1): 4–18.
18. Diederens B., van der Valk P., Kluytmans J. et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. – 2007. – 30: 240–4.
19. De Serres G., Lampron N., la Forge J. et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. J. Clin Virol. – 2009. – 46 (2): 129–33.
20. Lode H., Allewelt M., Balk S. et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. Infection. – 2007. – 35: 143–9.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №05, 2016 г., стр. 60–63.

УДК 616.24-002.14

Актуальные вопросы диагностики и лечения внебольничной пневмонии



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, А.В. Скворцова, У.А. Халилова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам классификации, клиническим симптомам внебольничной пневмонии, диагностическим методам, принципам комплексной терапии данной патологии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, стрептококк, антибиотикорезистентность, альвеолы, синдром уплотнения легочной ткани, влажные хрипы, лихорадка, одышка, бронхиальное дыхание, плеврит, интоксикация, рентгенологическое исследование, анализ крови, анализ мокроты, антибиотики.
V.V. Skvortsov, A.V. Skvortsova, U.A. Khalilova, VSMU

Actual questions of diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia

This article represents data on pathogenesis of community-acquired pneumonia; discusses classifications and symptoms of this disease; studies diagnostic standards at inspection of patients with community-acquired pneumonia; awares principles of complex treatment of this pathology.

Keywords: community-acquired pneumonia, streptococcus, antibiotic resistance, alveoli, lung consolidation syndrome, bubbling rales, fever, dyspnoe, bronchial respiration, pleurisy, intoxication, X-ray examination, bloodanalysis, sputum analysis, antibiotics.

Внебольничная пневмония – острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч. от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [2].

Безусловно, классификация пневмонии, основанная на типе ее возбудителя, является оптимальной, поскольку позволяет обосновать этиотропную терапию.

К сожалению, невозможность идентификации патогена в сжатые сроки крайне затрудняет практическое применение данной классификации [10]. Это побудило клиницистов разработать классификацию, в которой учтены условия развития заболевания, особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности организма. Такой подход позволяет с высокой степенью вероятности определять этиологию заболевания и назначать адекватное лечение.

Современная классификация пневмонии по особенностям ин-

фицирования и условиям возникновения выглядит следующим образом [3, 6]:

- 1) негоспитальная, или внебольничная пневмония:
 - типичная;
 - атипичная;
- 2) внутригоспитальная, госпитальная, или нозокомиальная пневмония (НП) (развившаяся в течение 48 ч. после госпитализации пациента):
 - у лиц с самостоятельным дыханием;
 - у лиц с искусственным дыханием;
- 3) аспирационная:
 - аспирация орофарингеальной микрофлоры;
 - аспирация желудочно-кишечной микрофлоры;
- 4) пневмония при иммунодефицитных состояниях:
 - врожденном иммунодефиците;
 - ВИЧ-инфекции;
 - иммуносупрессии.

Наиболее достоверен диагноз (определенный диагноз) при наличии клинических, лабораторных и рентгенологических данных. Подтверждение пневмонии рентгенологическими методами особенно важно и является одним из критериев качества медицинской помощи.

Микробиологическая диагностика пневмонии в амбулаторной практике считается недостаточно информативной и не оказывает существенного влияния на выбор

Таблица 1. Критерии диагноза пневмонии

Диагноз	Инфильтрация легочной ткани на снимке	Физические признаки*	Острая лихорадка в начале заболевания, T>38,0°C	Кашель с мокротой	Лейкоцитоз >10×10 ⁹ /л и/или палочкоядерный сдвиг >10%
Определенный	да	Любые 2 критерия			
Неточный/Неопределенный	нет**	да	да	да	да
Маловероятный	нет**	нет	да	да	да

*Фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука.

**Отсутствие или недоступность рентгенологически подтвержденной инфильтрации.

антибактериального препарата. Никакие диагностические исследования не должны быть причиной задержки начала антибактериальной терапии.

Определение степени тяжести пневмонии и выбор места лечения пациента в амбулаторных или стационарных условиях

Хорошо известной шкалой для оценки тяжести пневмонии и степени риска летального исхода является индекс PSI (the Pneumonia Severity Index). Однако определение индекса связано с определением множества критериев, что невозможно в амбулаторных условиях в полном объеме. В амбулаторной практике для оценки степени тяжести и прогноза ВП возможно использование более коротких шкал CURB-65 или CRB-65. В их основе лежит оценка 5 и 4 параметров соответственно.

Симптомы и признаки [8]:

С (Confusion) – нарушение сознания;

U (Urea) – азот мочевины крови >7 ммоль/л (отсутствует в шкале CRB-65);

R (Respiratory rate) – частота дыхания (ЧД) ≥30/мин.;

B (Bloodpressure) – низкое диастолическое (ДАД) или систолическое (САД) артериальное давление: ≤60 мм рт.ст. и <90 мм рт.ст. соответственно;

65 – возраст ≥65 лет.

С практической точки зрения наибольший интерес вызывает шкала CRB-65, применение ко-

торой возможно в амбулаторных условиях, так как для этого не требуется измерение азота мочевины крови. Каждый признак составляет 1 балл. Минимальное число баллов по данной шкале составляет 0, максимальное – 4 балла. Чем больше признаков находит врач у конкретного больного, тем выше риск неблагоприятного исхода и тем быстрее необходима госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. При выявлении 0 баллов риск летальности составляет 1,2%, и пациенты могут лечиться амбулаторно. При наличии 1–2 баллов риск летальности – 8,15%, пациенты должны быть госпитализированы в стационар. Если число баллов более 3–4, риск летальности высокий – 31%, и показана неотложная госпитализация [9].

Тяжелое течение ВП встречается в 20% случаев и является показанием для госпитализации.

Показания для госпитализации (при наличии как минимум одного из следующих признаков) [2]

Объективные данные:

- ЧД ≥30 в мин.
- САД <90 мм рт.ст., ДАД <60 мм рт.ст.
- ЧСС ≥125/мин.
- температура тела <35,5°C или ≥40,0°C
- нарушение сознания

Лабораторные и рентгенологические данные:

- лейкоцитоз >20,0×10⁹/л или <4,0×10⁹/л
- SaO₂<90% (пульсоксиметрия)
- гемоглобин <100 г/л, гематокрит <30%

- многодолевое поражение
- наличие полости распада, плевральный выпот
- быстрое прогрессирование размеров инфильтрата более чем на 50% за 2 сут.
- внелегочные очаги инфекции
- сепсис

Стационарное лечение предпочтительно также в случаях:

- возраст старше 60 лет
- наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, БЭ, СД, ХСН, ХПН, алкоголизм, наркомания, дефицит массы тела, онкология, цереброваскулярные заболевания)
- беременность
- неэффективность стартовой антибактериальной терапии
- желание пациента и/или членов его семьи
- невозможность адекватного ухода в домашних условиях [11, 12].

Ведение и лечение больных с внебольничной пневмонией

Выбор антимикробного препарата (АМП) у амбулаторных больных, как правило, производится эмпирически. Помимо сбора анамнеза и физикальных методов обследования минимальный объем диагностических исследований включает рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях и общий анализ крови. Для выявления сопутствующей кардиальной патологии, жизнеугрожающих нарушений ритма, электролитных нарушений обязательным является анализ ЭКГ в 12 стандартных

Таблица 2. Рекомендации по ведению и обследованию амбулаторных пациентов

Мероприятие	1-й день (1-й визит)	3-й день (2-й визит) (при отсутствии эффекта от терапии – пересмотр лечения, диагноза и показаний к госпитализации)	6–7 день (3-й визит)	10–14 день (4-й визит)
1. Физикальные методы исследования				
Жалобы, анамнез, осмотр, термометрия	да	да	да	да
2. Функциональные методы исследования				
Обязательные (ЭКГ)	да	по показаниям	по показаниям	по показаниям
Дополнительные (спирография, пульсоксиметрия)	да	–	–	да
3. Лабораторные исследования				
Обязательные (общий анализ крови)	да	да	нет	да
Дополнительные (глюкоза, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, альбумин, билирубин, К, Na)	да	нет	нет	по показаниям
Общий анализ мочи	да	нет	нет	по показаниям
Посев мокроты на микрофлору*	да	нет	нет	нет
4. Методы визуализации				
Обязательные (рентгенография ОГК)**	да	да	нет	по показаниям
Дополнительные (КТ)	по показаниям	по показаниям	нет	по показаниям

*Никакие диагностические тесты не должны задерживать начало антибактериальной терапии.

**Отсутствие рентгенологического подтверждения диагноза не должно служить основанием для отказа от антибактериальной терапии (АБТ).

отведениях. Рекомендованная длительность временной нетрудоспособности при неосложненной ВП нетяжелого течения составляет 20 дней (4 визита). За это время врач должен оценить состояние пациента и эффективность лечения [1, 11].

Необходимо начать антибактериальную терапию в течение 8 ч. с момента установления диагноза. Телефонный контакт с пациентом на следующий день от начала лечения позволит выявить случаи быстрого прогрессирования болезни, декомпенсации сопутствующих заболеваний и решить вопрос о госпитализации пациента до 2-го визита.

Продолжительность АБТ в большинстве случаев составляет 7–10 дней. При нетяжелом течении пневмонии предпочтитель-

ным является прием антибиотиков внутрь. К модифицирующим факторам риска относятся сопутствующие заболевания (ХОБЛ, СД, ЗСН, цирроз печени, алкоголизм, наркомания) и/или прием антибиотиков ≥ 2 дней за последние 3 мес. При наличии модифицирующих факторов риска возможно сочетание бета-лактамов антибиотиков с макролидом [4, 11, 12].

Критерии эффективности антибактериальной терапии:

- температура $< 37,5^{\circ}\text{C}$
- отсутствие интоксикации
- ЧД < 20 в мин.
- отсутствие гнойной мокроты
- отсутствие отрицательной рентгенологической динамики
- количество нейтрофилов $< 80\%$, юных $< 6\%$ [11, 12].

При тяжелом протекании внебольничной пневмонии назначают цефалоспорины III поколения, в частности, **Цефтриаксон**, в качестве препарата выбора. В дополнение к основному препарату используют антибиотик из группы макролидов – азитромицин, кларитромицин, спиромицин. [5].

Цефтриаксон имеет выгодные фармакокинетические свойства:

- длительный период полувыведения, позволяющий вводить его 1 раз в сутки, дозозависимое связывание с белками плазмы;
- практически полная биодоступность при внутримышечном введении;
- очень хорошее проникновение в ткани (в т.ч. через гематоэнцефалический барьер);

Таблица 3. Рекомендации по лечению амбулаторных пациентов

Мероприятие	1-й день (1-й визит) Телефонный звонок на следующий день от начала лечения	3-й день (2-й визит) (при отсутствии эффекта от терапии – пересмотр лечения, диагноза и показаний к госпитализации)	6–7 день (3-й визит)	10–14 день (4-й визит)
1. Режим – домашний с постепенным расширением до общего				
2. Обязательная антибактериальная терапия*				
Нетяжелая ВП у пациентов до 60 лет без сопутствующих заболеваний, не принимавших антибиотики ≥2 дней за последние 3 мес.				
Аминопенициллины	амоксциллин 0,5–1 г 3 раза в сутки внутрь во время еды	смена на азитромицин 0,5 г 1 раз в сутки внутрь до еды	+	по показаниям
Макролиды	азитромицин 0,5 г 1 раз в сутки внутрь до еды или кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки внутрь независимо от еды или кларитромицин СР 1 г 1 раз в сутки внутрь во время еды	смена на амоксициллин/клавуланат 0,625 г 3 раза в сутки внутрь во время еды или левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки независимо от еды или моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки независимо от еды	+	по показаниям
Нетяжелая ВП у пациентов ≥60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, СД, ЗСН, цирроз печени, алкоголизм, наркомания) и/или принимавшими антибиотики ≥2 дней за последние 3 мес.				
Ингибиторозащищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат 0,625 г 3 раза в сутки внутрь во время еды или 1 г 2 раза в сутки	азитромицин 0,5 г 1 раз в сутки внутрь до еды или кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки внутрь независимо от еды или кларитромицин СР 1 г 1 раз в сутки внутрь во время еды	+	по показаниям
Цефалоспорины II поколения	Цефуросим аксетил 0,5 г 2 раза в сутки внутрь после еды	или левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки независимо от еды или моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки независимо от еды	+	по показаниям
Респираторные фторхинолоны	левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки независимо от еды или моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки независимо от еды	+	+	по показаниям
Сочетание бета-лактаманного антибиотика с макролидом	амоксциллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки в/в или ампициллин/сульбактам 1–2 г 4 раза в сутки в/в или цефотаксим 1–2 г 2–3 раза в сутки в/в или в/м или цефтриаксон 1–2 г 1 раз в сутки в/в или в/м в сочетании с азитромицином 0,5 г в сутки внутрь до еды	+	+	по показаниям
Дополнительная лекарственная терапия включает нестероидные противовоспалительные препараты, бронхолитики по показаниям. Физиотерапевтические методы лечения – на 3 визите				

*Отмена антибиотика при достижении критериев антибактериального лечения.

- двойной путь экскреции, в связи с чем коррекция доз требуется только больным с одновременной почечной и печеночной недостаточностью [2, 9].

Цефтриаксон широко распределяется по организму, достигая высоких концентраций в органах и тканях. В течение более суток после введения его концентрации намного превышают минимальные подавляющие (МПК) для большинства чувствительных микроорганизмов более чем в 60 тканях и жидкостях, включая легкие и плевральную жидкость [10].

Широкий спектр антибактериальной активности, благоприятные фармакокинетические свойства, хорошая переносимость и удобство применения цефтриаксона сделали его, несмотря на парентеральный путь введения, одним из наиболее широко используемых для лечения инфекций дыхательных путей антибиотиков не только у госпитализированных, но и амбулаторных больных.

Цефтриаксон высокоэффективен при внебольничных пневмониях. В рекомендациях Всероссийского общества пульмонологов по лечению внебольничной пневмонии его рассматривают в качестве препарата выбора у госпитализированных больных как с нетяжелым, так и с тяжелым течением этого заболевания.

При установленной этиологии заболевания цефтриаксон относится к препаратам выбора при инфекции, вызванной *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, пенициллинорезистентным *S. pneumoniae* и штаммами *Klebsiella pneumoniae*, не продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия [3].

В ряде стран (США, Канада, Италия и др.) цефтриаксон находит достаточно широкое применение в домашних условиях в терапии пациентов с тяжелой

пневмонией [35, 36]. Это позволяет достичь отличных клинических результатов и высокой степени удовлетворенности пациента и врача [35]. Кроме того, в связи с удобством применения цефтриаксон является препаратом выбора для лечения пневмоний у амбулаторных больных, которые по какой-либо причине не могут принимать антибиотики внутрь [7].

Эффективность цефтриаксона (в виде монотерапии или комбинации с другими антибиотиками) при внебольничных пневмониях разной степени тяжести у взрослых пациентов и детей была показана в зарубежных и отечественных клинических исследованиях [9]. По результатам анализа литературных данных о применении цефтриаксона при инфекциях нижних дыхательных путей (515 пациентов с пневмонией и 312 – с другими инфекциями), клиническая эффективность препарата составила 96%, бактериологическая – 88% [43]. Побочные эффекты наблюдались всего у 4,6% больных.

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 1032 пациента в возрасте 16–100 лет (средний возраст – 71,9 года) с инфекциями нижних дыхательных путей, цефтриаксон оказался самым эффективным (85,4%) среди всех применявшихся антибиотиков [4]. Высокая эффективность цефтриаксона при серьезных, трудно поддающихся лечению внебольничных инфекциях, включая пневмонию, менингит и острый средний отит (в т.ч. вызванных штаммами со сниженной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам), и его хорошая переносимость были подтверждены результатами проведенного недавно анализа рандомизированных клинических исследований [5].

Цефтриаксон находит широкое применение и для лечения нозокомиальных пневмоний. Эксперты Комиссии по антибиотической политике при Минздра-

ве России и РАМН рекомендуют его эмпирическое назначение при пневмонии, развившейся в отделениях общего профиля у больных без факторов риска (т.е. без предшествующей антибактериальной терапии или профилактики), и при «ранней» вентилятороассоциированной пневмонии, возникшей у больных в отделениях интенсивной терапии.

Применение цефтриаксона могут ограничивать два фактора: его достаточно высокая цена и риск возникновения и распространения антибиотикоустойчивых микроорганизмов. Что касается цены, то, во-первых, затраты на антибиотик при многих инфекциях дыхательных путей составляют лишь незначительную часть в общей стоимости лечения. Во-вторых, стоимость парентеральной лекарственной терапии складывается из стоимости курсовой дозы антибиотика и так называемых «скрытых» затрат, связанных с его приготовлением и введением (растворители, шприцы, иглы, инфузионные системы, расходные материалы и т.д.), а также стоимости рабочего времени медицинского персонала [3].

В ряде зарубежных фармакоэкономических исследований показано, что затраты, связанные с приготовлением и введением препарата, могут быть равны стоимости самого лекарственного средства или даже превышать ее [47]. Доля «скрытых» затрат в общей стоимости лечения снижается при уменьшении кратности введения препарата и минимальна при одной инъекции в сутки [47]. В сравнительных фармакоэкономических исследованиях «скрытые» затраты при однократном введении цефтриаксона были на 17–52% ниже, чем при использовании антибиотиков короткого действия, предназначенных для 3–6-кратного введения [48]. В результате стоимость курса лечения цефтриаксоном может оказаться ниже, чем стоимость курса лечения более

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

ЦЕФ III®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

МЕЖДУНАРОДНОЕ

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, 1,0 г в комплекте с растворителем (лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл)

СОСТАВ

Один флакон содержит

активного вещества – цефтриаксона натрия (в пересчете на цефтриаксон) 1,0 г,
Растворитель «Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл»

Одна ампула (3,5 мл раствора) содержит

активного вещества – лидокаина гидрохлорида (в пересчете на 100% вещество) 35,0 мг,
вспомогательные вещества: натрия гидроксид 0,1М раствор, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Кристаллический порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, слегка гигроскопичен.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибактериальные препараты для системного использования.

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие.

Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01DD04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетика

При парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Биодоступность при внутримышечном введении составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении достигается через 2–3 часа. Обратно связывается с альбуминами плазмы крови на 85–95% и это связывание обратно пропорционально его концентрации в крови.

Цефтриаксон хорошо проникает во все ткани и жидкости организма.

Цефтриаксон быстро диффундирует в интерстициальную жидкость, где свое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов сохраняет в течение 24 часов, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко. После введения препарата в дозе 1–2 г концентрации цефтриаксона в течение 24 часов накапливаются в различных органах, тканях и жидкостях организма, в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной, синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы.

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения в дозах 50–100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите – 4%. У взрослых больных менингитом через 2–24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходит минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10–22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5–12 мл/мин.

Период полувыведения составляет около 8 часов у взрослых пациентов, у пожилых старше 75 лет – 16 часов.

У взрослых лиц 50–60% цефтриаксона выводится в неизменной форме с мочой, 40–50% – с желчью.

У новорожденных примерно 80% от введенной дозы цефтриаксона выводится почками.

При нарушении функции почек или печени у взрослых фармакокинетика цефтриаксона почти не изменяется (возможно, незначительное удлинение периода полувыведения) благодаря перераспределению функций. Если нарушена функция почек, увеличивается выделение с желчью, а если имеет место патология печени, то усиливается выведение почками.

Фармакодинамика

Цеф III® – цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия III поколения.

Оказывает бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов.

Цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспориноз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), *Staphylococci coagulase-negative*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитический стрептококк (группы И А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примечание. Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспориноам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (включая *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (прочие)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Moraxella catarrhalis* (ранее *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas spp.* (прочие)*, *Providentia rettgeri**, *Providentia spp.* (прочие)*, *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифлоидные), *Serratia marcescens**, *Serratia spp.* (прочие)*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования лактамаз, кодируемых хромосомами.

** Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных лактамаз.

Примечание. Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону.

Treponema pallidum чувствительна к цефтриаксону. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса.

За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (за исключением *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkia anaerobica* (ранее *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамов.

Примечание. Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности, *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис
- менингит
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутримышечно.

Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу.

Лидокаин не применяется в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте!

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять

в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

Рекомендуемые дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет стандартная терапевтическая доза составляет 1 г Цеф III® один раз в сутки.

При тяжелых инфекциях: 2–4 г один раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Введение препарата следует продолжать больным еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Для новорожденных (до двухнедельного возраста) доза составляет 20–50 мг/кг/сут.

Для детей с 15 дней жизни и до 12 лет суточная доза составляет 20–50 мг/кг один раз в день. При тяжелых инфекциях – до 80 мг/кг/сут.

У детей с массой тела 50 кг и больше назначают дозы для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата при удовлетворительной функции почек и печени.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением почечной функции не требуется коррекция дозы.

Только в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) суточная доза Цеф III® не должна превышать 2 г.

У пациентов с нарушением функции печени не требуется коррекция дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

При выраженных нарушениях функции печени и почек, а также у больных, находящихся на гемодиализе необходимо следить за концентрацией цефтриаксона в плазме крови, так как может снижаться скорость его выведения у этих пациентов.

Гонорея

Разовая доза составляет 250 мг, однократно внутримышечно.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона однократно за 30–90 мин. до начала операции.

В колоректальной хирургии рекомендуется одновременное введение Цеф III® в дозе 2 г внутримышечно в сочетании с противноаэробными антибактериальными препаратами.

Менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (≥1%, <10%)

– диарея, тошнота, рвота

– нечасто (≥0,1%, <1%)

– аллергические кожные реакции, такие как пятнисто-папулезная сыпь, экзантема, крапивница, дерматит, зуд, отек

Редко (≥0,01%, <0,1%)

– стоматит, глоссит (обычно слабо выражены и исчезают после прекращения лечения)

– увеличение креатинина в сыворотке крови, олигурия, глюкозурия, гематурия

– микозы половых путей

– суперинфекции, вызванные грибами и другими резистентными микроорганизмами

– головная боль, головокружение

– нейтропения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), незначительное удлинение протромбинового времени

– нарушение свертывания крови, агранулоцитоз (<500³), в основном после 10 дней лечения при общей дозе 20 г и более

– анафилактические реакции (бронхоспазм, анафилактический шок)

– увеличение «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) в сыворотке крови

– болезненность в месте введения, озноб, повышение температуры

Очень редко (<0,01%)

– положительная проба Кумбса, агранулоцитоз

– псевдомембранозный колит, панкреатит

– мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз

– преципитация кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре

– образование конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (более 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.).

Образование конкрементов в почках может приводить к анурии и почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, бета-лактамам антибиотикам, пенициллину или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к растворителю лидокаину
- гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных новорожденных
- недоношенные новорожденные до 41 недели (недели беременности + недели жизни), доношенные новорожденные до 28-дневного возраста:
- с желтухой, гипоальбуминемией и ацидозом, поскольку это заболевания, при которых вероятно недостаточность связывания билирубина,
- которым назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении больших доз препарата Цеф III® и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что Цеф III® увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Употребление алкоголя после введения препарата не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровотоxicность, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенцид не влияет на выведение цефтриаксона. Обнаружен антагонизм между клорамфениколом и цефтриаксоном. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов. Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами. Цефтриаксон может негативно повлиять на эффективность оральных гормональных контрацептивов. Следовательно, целесообразно использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение месяца после лечения.

Раствор Цеф III® фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (например, раствор Рингера, Хартмана).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе.

До применения препарата Цеф III® следует установить, отмечались ли в прошлом у больного, реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, пенициллинам и бета-лактамам антибиотикам.

С осторожностью назначают пациентам при аллергических реакциях на лекарственные препараты, другие аллергические диатезы в анамнезе. При появлении аллергических реакций на фоне терапии препарат следует отменить.

Описаны случаи со смертельным исходом, связанные с образованием преципитатов кальция с цефтриаксоном в легких и почках недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные венозные доступы. В доступных научных данных не найдено сообщений, подтверждающих образование внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, получивших лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *In Vitro* показали, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальций-цефтриаксон по сравнению с другими возрастными группами.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, у пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. Однако у пациентов старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно применять последовательно один за другим, если используются внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между вливаниями физиологическим раствором, чтобы избежать осаждения. У пациентов, которым требуется непрерывное вливание кальцийсодержащих растворов необходимо рассмотреть возможность использования альтернативного антибактериального лечения, которое не вызывает подобный риск преципитации. Если применение цефтриаксона необходимо пациентам, находящимся на продолжительном парентеральном питании, раствор для парентерального питания и цефтриаксон могут вводиться одновременно, но через различные венозные доступы на различных участках. Альтернативно, введение раствора для парентерального питания может быть остановлено на период инфузии цефтриаксона.

Как и при применении других цефалоспоринов, при лече-

нии препаратом Цеф III® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии.

Были зарегистрированы тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе со смертельным исходом, во время лечения как взрослых, так и детей.

Новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенные новорожденные

Не рекомендуется назначать препарат новорожденным с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких детей.

При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспориноассоциированной анемии и необходимо отменить лечение препаратом до выяснения причины.

Изменения лабораторных показателей

В редких случаях у пациентов могут наблюдаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Ложноположительные результаты могут быть получены при определении глюкозы в моче, поэтому в ходе терапии Цеф III® глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

Антибиотик-ассоциированный колит, псевдомембранозный колит

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении Цеф III® зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение.

В связи с применением цефтриаксона были зарегистрированы случаи антибиотико-ассоциированной диареи, колита и псевдомембранозного колита. Эти диагнозы должны быть дифференцированы в случае развития у пациента диареи в течение или вскоре после окончания лечения. Прием препарата должен быть прекращен при возникновении тяжелой диареи и/или диареи с кровью во время применения препарата и назначена соответствующая терапия.

Цефтриаксон следует использовать с осторожностью у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями (особенно колитом) в анамнезе.

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, при терапии Цеф III® может развиваться суперинфекция. Длительное применение цефтриаксона может привести к чрезмерному росту чувствительных микроорганизмов, таких как *Enterococci* и *Candida spp.*

У лиц пожилого возраста и ослабленных пациентов во время применения Цеф III® может потребоваться контроль протромбинового времени и дополнительное назначение витамина К (10 мг/неделю) до начала или во время лечения. Цефтриаксон может преципитировать в желчном пузыре, в результате чего может давать тени при ультразвуковом исследовании, ошибочно принимаемые за камни. Это может наблюдаться в любых возрастных группах, но чаще у младенцев и детей младшего возраста, которые получали большие дозы препарата, рассчитанные на вес ребенка. В детской практике противопоказаны дозы более 80 мг/кг веса вследствие повышенного риска образования преципитатов в желчном пузыре. Острый холецистит, образование камней в желчном пузыре не были клинически доказаны у детей, принимавших цефтриаксон. Данные состояния являются преходящими и исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом и не требуют лечебных мероприятий.

Тени, которые могут быть ошибочно приняты за камни желчного пузыря, являются преципитатами кальциевой соли цефтриаксона, и исчезают после прекращения или завершения лечения препаратом. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, в случаях развития симптомов рекомендуется консервативное лечение. Решение об отмене препарата остается на усмотрение лечащего врача.

У больных, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивающегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболе-

вания и парентеральное питание. При этом нельзя исключать пусковую роль в развитии панкреатита, образовавшихся под влиянием препарата, преципитатов в желчных путях. Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Почечная и печеночная недостаточность

У больных с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе требуется коррекция дозы и мониторинг концентрации препарата в плазме.

В случае длительного лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

Один грамм цефтриаксона содержит приблизительно 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, находящимся на натрий-контролируемой диете.

Беременность и период лактации

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. При назначении кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения цефтриаксона при беременности не проводились. Цефтриаксон не должен использоваться во время беременности, если к этому нет абсолютных показаний.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует иметь в виду, что при приеме Цеф III® возможно появление в редких случаях такого побочного эффекта как головокружение, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с потенциально опасными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 1,0 г активного вещества во флаконы из трубки стеклянной, герметически закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или импортными комбинированными колпачками «LIPP OFF».

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеющуюся импортного производства.

По 3,5 мл растворителя в ампулы вместимостью 5 мл из нейтрального стекла.

По 1 флакону препарата вместе с 1 ампулой растворителя помещают в пачку из картона с перегородкой из того же картона для потребительской тары или хром-эраза.

В пачку вкладывают утвержденные инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках и скарификатор ампульный. При упаковке ампул лидокаина гидрохлорида 1% с насечками, кольцами и точками скарификаторы не вкладываются.

Допускается текст утвержденной инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках наносить на пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

По истечении срока годности препарат не применять.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-13-42

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Казахстан

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

АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82

Номер телефона: 8 (7252) 56-13-42

Номер факса: 8 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: standart@santo.kz

дешевыми антибиотиками – цефазолином, цефуроксимом и цефотаксимом [8, 9].

Более высокая клиническая и/или затратная эффективность цефтриаксона у больных с инфекциями нижних дыхательных путей по сравнению с цефалоспоридами II поколения и цефотаксимом показана в ряде зарубежных исследований [10].

Применение цефтриаксона у тяжелых больных в амбулаторных условиях снижает расходы на терапию в среднем на 68–78% [7]. Интересно, что в Италии, где широко распространена практика лечения на дому различных инфекций, требующих парентерального введения антибиотика, и где цефтриаксон в расчете на душу населения используется гораздо

чаще, чем в других странах, уровень бактериальной резистентности ниже, чем в США и большинстве европейских государств [2].

Таким образом, в течение 20 лет нахождения цефтриаксона на мировом фармацевтическом рынке его значение в лечении пневмоний не только не уменьшается, но, наоборот, повышается. ■

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. – М., 2010. – 84 с.
2. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 768 с.
3. Вудхед М. и др. Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей. Рабочая группа Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) // Пульмонология. – 2006. – №3. – С. 14–61.
4. Планы ведения больных. / Под ред. О.Ю. Атькова, Е.И. Полубенцевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с.
5. Vizel A.A., Lysenko G.V. Antibiotic prescription patterns in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in local hospital: 10 year follow-up // *Eur. J. Respir. J.* – 2011. – Vol. 34. – Supplement 53. – Ref. P2561. – P. 468s–469s.
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII. Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: «Эхо», 2011. – 956 с.
7. Хамитов Р.Ф., Сулбаева К.Р., Сулбаева Т.Н. Антимикробная терапия внебольничных пневмоний в амбулаторно-поликлинической практике. // *Практическая медицина.* – 2010. – №1 (40). – С. 63–66.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2010. – Т. 12. – №3. – С. 1–40.
9. *ERS Handbook Respiratory Medicine.* Chief editors P. Palange, A. Simonds. First edition. – 2010. – 482 p.
10. *European Respiratory Roadmap: Version professionals.* – European Respiratory Society, 2011. – 58 p.
11. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения внебольничной пневмонии. // *Терапевт.* – 2013. – №7. – С. 29–37.
12. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с.

Ирригационная терапия при заболеваниях носа и околоносовых пазух



Ю.Ю. Русецкий – профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заместитель директора клиники по науке и инновационным технологиям, старший научный сотрудник НОКЦ Эндоскопической и малоинвазивной оториноларингологии, доктор медицинских наук, оториноларинголог высшей категории, г. Москва

Острые риниты являются наиболее часто встречающимися заболеваниями как у детей, так и у взрослых. Возбудителями острого инфекционного ринита могут быть вирусы, микробы и их ассоциации и др. Инфицирование респираторного эпителия начинается, когда патоген вступает в контакт с эпителиальными клетками и тканями. Слизистую оболочку носа поражают преимущественно риновирусы. Однако любой вирус, обладающий эпителиотропностью, способен вызывать респираторную инфекцию и острый ринит.

Патогенез острого инфекционного ринита определяется адекватностью местных иммунных реакций. Неспецифические факторы надэпителиального слоя представлены секреторными антителами IgA и IgM, которые препятствуют адгезии инфекционного возбудителя к эпителиальным клеткам. Внутриклеточную репродукцию вируса ограничивают интерфероны (альфа, бета, гамма). Защитные механизмы, направленные на элиминацию патогенов, уже проникших в эпителиальную клетку, осуществляются за счет ее разрушения цитотоксическими лимфоцитами, антителами и др. В процессе выздоровления происходит образование специфических антител, иммунных комплексов, сенсбилизация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, активация нейтрофилов, которые обеспечивают выведение патогенов со слизистой оболочки носа. Неадекватные специфические иммунные реакции формируют затяжное течение ринита и его хронизацию. Анатомическая и функциональная общность полости носа и околоносовых пазух способствует одновременному вовлечению в воспалительный процесс этих об-

ластей, поэтому многие авторы используют термин «риносинусит». Так, в EPOS 2012 риносинусит (РС) у взрослых определяют как воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых затруднение носового дыхания/заложенность носа или выделение из носа (наружу, в носоглотку); другие симптомы – боль/давление в области лица, снижение или потеря обоняния. Эндоскопическими признаками РС являются наличие полипов носа и/или слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода и/или отек/набухание слизистой оболочки преимущественно в среднем носовом ходе. КТ-признаки заболевания: изменения слизистой оболочки остеомаатального комплекса и/или околоносовых пазух.

РС у детей отличается от такового у взрослых наличием кашля, как одного из симптомов. По длительности РС делят на острый и хронический. Острый РС: длительность <12 недель; полное исчезновение симптомов. Острый РС может возникнуть один или несколько раз за определенный период времени.

Это обычно проявляется в виде эпизодов заболевания в течение одного года, но может наблюдаться и полное разрешение симптомов между эпизодами болезни, что является критерием рецидивирующего острого РС. Обычная простуда/острый вирусный риносинусит характеризуется длительностью симптомов заболевания менее 10 дней. Острый поствирусный риносинусит наблюдается при усилении симптомов заболевания после 5-го дня или сохранении симптомов более 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 недель. Острый бактериальный РС ставят при наличии как минимум трех из нижеперечисленных симптомов:

- окрашенные выделения (больше с одной стороны) и/или гнойный секрет в полости носа;
- выраженная боль в области лица (больше с одной стороны);
- лихорадка (>38°C);
- повышение СОЭ, СРБ (С-реактивного белка);
- «две волны» (т.е. ухудшение состояния после исходно более легкой фазы заболевания).

РС определяют как хронический при сохранении симптомов ≥ 12 недель, без полного исчезновения симптомов, при повторных обострениях.

Аллергический ринит (АР) – это хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, распространенность сезонного аллергического ринита колеблется от 1% до 40%, круглогодичного – от 1% до 18%.

АР проявляется четырьмя основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханьем и жжением в полости носа, которые носят обратимый характер и способны к обратному развитию после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения. В результате постоянно затрудненного носового дыхания к основным симптомам может присоединяться головная боль, неприятное ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки, изменение тембра голоса. Симптомы ринита нередко становятся еще более мучительными в ночное время, нарушая нормальный сон. Больные АР в 1,8 раза чаще страдают расстройствами дыхания во сне (храп, синдром обструктивного апноэ) по сравнению с лицами с нормальным носовым дыханием. Важность данной проблемы обусловлена еще и тем, что АР тесно связан с такими весьма распространенными заболеваниями, как острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит а также, АР является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы.

Патогенез АР является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции первого типа. Сенсибилизированный человек готов к развитию аллергического вос-

паления, т.е. к появлению симптомов в результате повторной экспозиции аллергена, в ответ на контакт с которым ранее образовались специфические антитела. Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции.

Слизистая оболочка обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинных рецепторах в тучных клетках. Тучные клетки в физиологических условиях всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Связывание аллергена с аллерген-специфическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное вещество медиаторов воспаления (гистамин, триптазы, простагландин D₂, лейкотриены B₄ и C₄, кинины), которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы ринита – чувство зуда в носу, чиханье и ринорею и, чуть позже, заложенность носа. В материале, полученном из полости носа в раннюю фазу аллергического ответа, обнаруживаются гистамин, триптазы, простагландин D₂, лейкотриены (B₄ и C₄) и кинины. Действием именно этих медиаторов на нейрорецепторы и сосуды можно объяснить возникновение симптомов ринита в раннюю фазу аллергического ответа. Известно, что гистамин является основным медиатором, ответственным за развитие всех симптомов ринита, в то время как лейкотриены чаще всего участвуют в патогенезе назальной обструкции.

Ранняя фаза аллергической реакции сопровождается интенсивной экссудацией плазмы – выходом через стенки сосудов

в межклеточное пространство жидкости, содержащей белки с различным размером молекул, а также значительное количество биологически активных веществ, таких как кинины, медиаторы воспаления (например, плазменный гистамин), иммуноглобулины, активированные факторы комплемента и др. Процесс экссудации не сопровождается повреждением ткани, и он полностью обратим. В то же время именно с экссудацией плазмы связаны два основных симптома АР – ринорея и заложенность носа. Два других симптома – жжение в носу и чиханье развиваются в результате вызванного гистамином раздражения нервных окончаний, расположенных в межэпителиальных соединениях.

Через несколько часов после разрешения ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена возникает в той или иной степени выраженная поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток. Т-лимфоцитам приписывают участие в конечном звене патогенеза АР. Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками, роль которых выполняют клетки Лангерганса, несущие высокоаффинные рецепторы для IgE. Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительный временной интервал. Поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. IL-4 (или IL-13), продуцируемые активированными Th2-клетками, повышают уровень аллерген-специфического IgE у больных ринитом после очередного воздействия аллерге-

на. Другие Th2-цитокины (IL-3, IL-5, GM-CSF) участвуют в поддержании тканевой эозинофилии за счет стимуляции костномозговых клеток-предшественников, усиления созревания клеток, последующей избирательной активации, продления срока жизни и угнетения апоптоза эозинофилов. Принято считать, что изменения в клеточном составе во время поздней фазы аллергического ответа за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена. При персистирующем АР, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, развивается хроническое воспаление в слизистой оболочке носа.

Ирригационная терапия.

Использование различных вариантов ирригационных процедур для очищения носа и лечения его заболеваний прошло проверку временем начиная с древнеиндийских йогов до наших дней. При этом широкое распространение и популярность получило орошение и промывание полости носа солевыми растворами, созданными на основе океанической или морской воды. Данная группа препаратов постепенно входит в лечебные схемы и протоколы при различных патологических состояниях верхних дыхательных путей. Этому способствует их достаточно высокая эффективность, отсутствие побочного действия, безопасность, простота и удобство использования, а также возможность длительного применения, в том числе и с профилактической целью.

Считается, что морская вода способствует поддержанию нор-

мального физиологического состояния слизистой оболочки, способствует разжижению слизи и нормализации ее выработки в бокаловидных клетках. Микроэлементы, входящие в состав морской воды, улучшают функцию мерцательного эпителия, усиливают устойчивость слизистой оболочки полости носа к бактериям и вирусам, способствуют смыванию микроорганизмов, пыли и аллергенов из полости носа, уменьшают воспалительный процесс и оказывают увлажняющее действие.

Чрезвычайно перспективным и актуальным является применение стерильных растворов морской воды для экстренной профилактики гриппа и ОРВИ. Проведенное М.Р. Богомилским и Т.И. Гаращенко исследование с участием 150 детей младшего школьного возраста показало, что использование препаратов данной группы с элиминационной целью позволило достоверно снизить заболеваемость детей в эпидемический и межэпидемический периоды. Другой точкой приложения солевых растворов является их применение в послеоперационном периоде у больных, подвергнувшихся хирургическим вмешательствам в полости носа и околоносовых пазухах. Согласно работе Г.Д. Тарасовой с соавт., применение стерильной морской воды в раннем периоде после септопластики, репозиции костей носа и синусотомии приводило к ускорению эпителизации, более быстрому купированию таких реактивных симптомов, как зуд, болезненность и ощущение сухости в полости носа. Использование препарата даже позволило сократить время пребывания пациентов в стационаре.

Средства, содержащие раствор морской воды, показали высокую эффективность при лечении детей с персистирующей формой круглогодичного ринита. С.В. Рязанцев и В.И. Кочеровцев рекомендуют элиминационную терапию солевыми растворами

как неотъемлемый компонент алгоритма лечения острых синуситов с доказанной терапевтической эффективностью.

Заслуживает внимания мнение европейских ученых, отраженное в документах EPOS и ARIA, по отношению к применению препаратов морской воды. Считается доказанным, что ирригация полости носа изотоническим или гипертоническим солевым раствором у пациентов с риносинуситами помогает облегчить симптоматику и уменьшить эндоскопические признаки заболевания. EPOS однозначно рекомендует применять солевые промывания в следующих клинических ситуациях: при лечении детей с острым и хроническим синуситом, взрослых пациентов с хроническими синуситами, как с полипами, так и без них, а также у больных, перенесших операции по поводу хронического синусита. Обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на основании которых выведены подобные рекомендации, представлены в таблице 1.

Применение носовых душей также признано простым, безопасным и достаточно эффективным средством профилактики и лечения различных форм ринитов, в первую очередь аллергического.

При этом в обоих приведенных международных документах не дается указаний по концентрации раствора и существующие сегодня рекомендации по оптимальному процентному содержанию соли в используемых растворах несколько противоречивы. Так, А.В. Курдюкова и соавт., изучив функциональные характеристики полости носа, считают, что применение изотонических растворов предпочтительнее, чем раствор с 2% концентрацией соли. Adam et al., в свою очередь, отмечают, что при острых синуситах эффективно промывание носа как изотоническим, так и гипертоническим растворами.

ВОДА ОКЕАНА КВИКС®

Инструкция по медицинскому применению изделия медицинского назначения для потребителя

РК-ИМН-5№008107 от 20.05.2016

УТВЕРЖДЕНА
приказом Председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития Республики Казахстан
20.05.2016 г. №N002015

Название изделия медицинского назначения

Квикс® спрей назальный во флаконе 30 мл

Состав и описание изделия

«КВИКС®» представляет собой назальный спрей, содержащий воду Атлантического океана в оптимальной концентрации (содержание соли 2,6%). Эта вода обладает уникальной комбинацией целебных минералов и микроэлементов.

В 100 мл спрея Квикс® содержится 84,6 мл натуральной океанической воды и 15,4 мл очищенной воды. Раствор прозрачный, без цвета и запаха.

«КВИКС®» оказывает естественную помощь заложенным носовым ходам и околоносовым пазухам, а также увлажняет слизистую оболочку носа, что особенно важно для поддержания здорового состояния дыхательной системы.

- Содержит только натуральные компоненты
- Безопасен при длительном использовании
- Не вызывает привыкания
- Не содержит консервантов.

Наименование и (или) товарный знак организации-производителя

Фармастер

Область применения

Нос можно назвать воротами и защитой дыхательных путей.

Здоровый нос очищает вдыхаемый воздух от пыли, увлажняет и нагревает его до температуры тела, подготавливая к проникновению в легкие. Простуда, грипп и аллергии, сопровождаемые насморком, затрудняют выполнение данных функций. «КВИКС®» снимает заложенность носа и помогает восстановить его нормальную работу, а также улучшает носовое дыхание:

- эффективно уменьшает отёк носовых ходов и снимает заложенность носа при простуде, гриппе и аллергии,
- активно очищает носовые полости и околоносовые пазухи,
- увлажняет слизистую оболочку носа и помогает сохранять защитные свойства слизистой оболочки носа в условиях повышенной сухости или загрязнения воздуха.

Благодаря своим свойствам «КВИКС®» восстанавливает функции носа, тем самым снижает риск осложнений (синусит, отит) и облегчает дыхание.

«КВИКС®» может применяться у взрослых и детей.

«КВИКС®» может использоваться беременными и кормящими женщинами.

Способ применения

Всегда используйте «КВИКС®» в соответствии с данной инструкцией по применению. Если у вас возникли сомнения, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. В начале применения возможно возникновение чувства жжения.

Дозировка:

Детям с 6 месяцев: 1–2 орошения носовых ходов 2–3 раза в день.

Взрослым: 1–3 орошения носовых ходов 2–3 раза в день.

Длительность применения не ограничена.

Пользование спреем:

Снимите колпачок. Подготовьте спрей к применению, несколько раз нажав на манжету наконечника (рис. 1). Вставьте наконечник в носовой ход и нажмите на манжету (рис. 2). Протрите наконечник салфеткой и оденьте колпачок.



Рисунок 1.

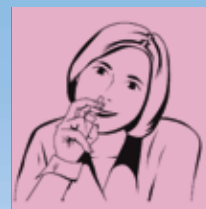


Рисунок 2.

Нормативный документ, в соответствии с которым произведено изделие медицинского назначения

Директива Совета Европы 93/42/ЕЭС по медицинским приборам

Противопоказания

Гиперчувствительность (аллергические реакции) к морской воде.

Условия хранения

При комнатной температуре.

Срок годности

3 года.

Срок хранения раствора после вскрытия упаковки – 6 месяцев.

Не применять после истечения срока годности.

Хранить в недоступном для детей месте!

Описание упаковки

Флакон спрея «КВИКС®» содержит 30 мл раствора. Флакон снабжен системой антибактериальной защиты, которая предотвращает загрязнение содержимого на протяжении всего периода использования, но не более 6 месяцев.

Каждый флакон содержит около 220 доз.

Производитель

Фармастер

Зона Индустриэль де Крафт, 67150 Эрстайн, Франция

Дистрибьютор

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп)

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии (предложения) по изделиям медицинского назначения от потребителей:

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

050010 Республика Казахстан, г. Алматы

Ул. Луганского 54, коттедж №2

Тел.: +7 (727) 244-61-83, факс: +7 (727) 244-61-80

E-mail: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Таблица 1. РКИ, посвященные эффективности ирригационных процедур при различных формах синуситов (согласно W.J. Fokkens at al., 2007)

Исследование	Показания	Раствор	Влияние на симптомы	Влияние на объективные признаки	Уровень доказательности
Adam P. at al, 1998	ОРС	ГР в сравнении с ИР	Облегчение от применения обоих растворов	Не оценивалось	1b
Bachmann G. at al, 2000	ХРС	ИР в сравнении с минеральной водой	Облегчение, нет разницы между растворами	Улучшение по данным эндоскопии и Р-графии	1b
Taccariello M. at al, 1999	ХРС	Морская вода в сравнении с алкалином	Облегчение	Улучшение по данным эндоскопии	1b
Rabago D. at al, 2002	ХРС	ГР в сравнении с традиционным лечением	Облегчение	Не оценивалось	1b
Shoseyov D. at al., 1998	ХРС у детей	ГР в сравнении с ИР	ГР облегчал все симптомы, ИР – только постназальное стекание	Улучшение по данным Р-графии после ГР	1b
Friedman M. at al, 2006	ХРС	ГР в сравнении с водой мертвого моря	Оба раствора эффективны	Оба раствора эффективны, но вода мертвого моря эффективнее	1b
Pinto J.M. at al, 2006	ХРС после синусохирургии	ГР в сравнении с традиционным лечением	Болезненность при использовании ГР	Не оценивалось	1b

Примечание: ОРС – острый риносинусит; ХРС – хронический риносинусит; ГР – гипертонический раствор; ИР – изотонический раствор.

Однако большинство исследователей, работы которых включены в EPOS, показывают достоверное преимущество гипертонических растворов над изотоническими. Так, A.R. Talbot et al. доказали, что именно гипертонический раствор более значимо улучшает мукоцилиарный клиренс. D. Rabago et al. выявили преимущества 6-месячного применения гипертонического солевого раствора при лечении хронических синуситов по сравнению с традиционным лечением. Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное D. Shoseyov et al., показало, что применение гипертонического раствора приводило к улучшению по всем оценочным признакам (кашель, выделения из носа, постназальное стекание и рентгеновские данные), в то время как использование изотонического

раствора влияло только на постназальное стекание.

В 2007 году R. Harvey at al., опубликовав результаты Кохрановского системного анализа, посвященного эффективности назальной ирригации, делают вывод, что данный метод лечения может быть использован в качестве дополнительного лечения хронических синуситов. При этом гипертонический раствор показал себя более эффективным.

В последние годы был отмечен определенный всплеск интереса к изучению эффективности солевых растворов в ринологии. Несколько самых новых системных обзоров публикаций, выполненных авторитетными учеными в 2011 г., показали, что эффективность промывания полости носа солевыми растворами считается доказанной при лечении хронического сину-

сита у детей и взрослых и для ведения послеоперационного периода эндоскопической синусотомии. В то же время, эффективность ирригационных процедур при ОРЗ ставится под сомнение.

Преимущества гипертонических растворов обоснованы механизмом их действия – они способны облегчать носовое дыхание посредством осмотического эффекта, в то время как изотонические солевые растворы просто очищают и увлажняют слизистую оболочку. Противоотечное и муколитическое действие реализуется за счет выпота тканевой жидкости в носовый секрет согласно осмотическому градиенту. Немаловажное значение для профилактики и подавления микробного воспаления слизистой оболочки имеет прямое бактерицидное действие гипертоническо-

го раствора, давно используемое в гнойной хирургии.

Физико-химические свойства растворов с повышенным содержанием соли и представленный выше зарубежный опыт их использования создают предпосылки для активного применения данных средств в практике отечественных оториноларингологов и врачей других специальностей. В то же время, гипертонические средства для ирригации полости носа пока еще довольно ограничено используются в нашей стране, что ранее вероятно было связано с отсутствием достаточного предложения на отечественном фармакологическом рынке.

Ю.Ю. Русецким и А.С. Лопатиным (2012) проведено исследование, посвященное изучению клинической эффективности и безопасности топического применения гипертонического солевого раствора при различной патологии околоносовых пазух. Его участниками стали 85 пациентов.

Основным критерием включения в исследование явилось наличие у пациента клинических признаков острого синусита или обострения хронического. Дополнительным критерием включения было желание пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании. Среди пациентов было 38 мужчин и 47 женщин, возраст больных колебался от 16 до 64 лет (средний возраст – $28 \pm 10,6$ лет). Участники исследования были рандомизированы на две группы.

В основную группу вошли 43 пациента, которым наряду с традиционным лечением (антибиотики – защищенные пенициллины, сосудосуживающие капли в нос, муколитики и антигистаминные препараты) применялись ирригации полости носа гипертоническим солевым раствором, в качестве которого использовали спрей Квикс®, производства компании Берлин-Хеми АГ (Менарини Груп), Германия, который представляет собой

назальный спрей, содержащий на 100 мл 84,6 мл воды Атлантического океана и 15,4 мл очищенной воды. Содержание соли 2,6% (гипертонический раствор). Спрей содержит такие микроэлементы, как медь, марганец, золото и серебро. Согласно инструкции, он предназначен для уменьшения заложенности носа, очищения носовой полости и околоносовых пазух, увлажнения слизистой оболочки носа. Противопоказанием к назначению спрея является гиперчувствительность к морской воде. Спрей может применяться у беременных и кормящих женщин, а также у детей от 6 месяцев и взрослых. Длительность применения не ограничена. Спрей Квикс® применялся согласно рекомендуемой производителем схеме – 1–3 орошения носовых ходов 2–3 раза в день.

В контрольную группу было включено 42 пациента, которые получали традиционное лечение острого синусита или обострения хронического синусита.

Таблица 2. Динамика субъективных признаков в сравниваемых группах, $M \pm m$

Признак	Группа	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Затруднение носового дыхания	Основная, n=43	4,5±0,5*	3,5±0,5**	2,1±0,4**	1,0±0,3**
	Контрольная, n=42	4,3±0,5*	4,0±0,5**	3,2±0,5**	2,1±0,5**
Выделение из носа	Основная, n=43	4,5±0,5*	3,4±0,5**	1,6±0,5**	1,1±0,4**
	Контрольная, n=42	4,3±0,6*	4,2±0,5**	3,1±0,6**	2,2±0,7**
Снижение обоняния	Основная, n=43	4,3±0,5*	3,3±0,6**	1,8±0,3**	1±0,2**
	Контрольная, n=42	4,5±0,5*	4,2±0,5**	3,3±0,7**	1,9±0,6**

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$

Таблица 3. Динамика эндоскопических признаков в сравниваемых группах, $M \pm m$

Признак	Группа	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Гиперемия слизистой оболочки	Основная, n=43	4,3±0,5*	3,3±0,5**	1,6±0,6**	1,0±0,2**
	Контрольная, n=42	4,5±0,5*	4,3±0,6**	3,0±0,7**	1,9±0,7**
Отек носовых раковин	Основная, n=43	4,3±0,5*	3,2±0,5**	1,9±0,5**	1,2±0,4**
	Контрольная, n=42	4,3±0,5*	4,2±0,6**	2,7±0,4**	1,7±0,5**
Отделяемое в носовых ходах	Основная, n=43	4,4±0,5*	3,1±0,5**	1,9±0,5**	1,1±0,4**
	Контрольная, n=42	4,4±0,5*	4,1±0,6**	2,7±0,4**	2,0±0,4**

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$

В ходе исследования выяснялось влияние спрея на основные симптомы и жалобы, среди которых – затруднение носового дыхания, выделения из носа и снижение обоняния. Состояние слизистой оболочки оценивалось с помощью оптической эндоскопии на основании трех критериев – гиперемия слизистой оболочки полости носа, отечность носовых раковин и наличие отделяемого в полости носа. Оценка каждого признака проводилась по пятибалльной шкале (1 – признак отсутствует, 2 – легко выражен, 3 – умеренно выражен, 4 – сильно выражен, 5 – очень сильно выражен) на первые, третьи, пятые и седьмые сутки лечения. Кроме того, изучалось удобство использования и учитывалось возникновение осложнений и нежелательных событий во время исследования. Согласно протоколу, в качестве нежелательного события рассматривался любой неблагоприятный медицинский случай, произошедший у субъекта клинического испытания. Отдельным вопросом выяснялось желание пациента и далее применять спрей, если показания к этому сохраняются или возникнут вновь.

Все включенные в исследование пациенты закончили исследование и прошли все визиты в соответствии с протоколом. Режим и дозировка назначения спрея были выдержаны больными без затруднений, что говорит о хорошей комплаентности.

Участники обеих групп после курса лечения отметили значительное улучшение самочувствия, что подтверждалось данными объективного исследования. У всех больных на фоне лечения отмечалось плавное облегчение учитываемых симптомов от первого к четвертому визиту, однако динамика изменения оценочных признаков в группах была различной.

Показатели выраженности симптомов на фоне лечения в сравниваемых группах приведены в таблицах 2 (субъективная оценка) и 3 (эндоскопические признаки).

На первом визите (на момент включения в исследование) авто-

ры не выявили статистически значимых различий между средними значениями всех учетных признаков в сравниваемых группах. Во время второго визита (3-и сутки лечения) у пациентов основной группы среднее значение выраженности каждого из оцениваемых признаков было достоверно меньше. Это проявлялось как в динамике субъективных критериев, так и тех признаков, которые мы оценивали эндоскопически. Так, среднее значение основного оценочного признака – затруднение носового дыхания – составило $3,5 \pm 0,5$ у пациентов, получавших лечение в комплексе со спреем, в то время как в контрольной группе данный показатель соответствовал $4,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Схожая картина наблюдалась и во время 3-го визита (5-е сутки лечения). Степень нарушения обоняния в группе лечения в среднем составляла $1,8 \pm 0,3$ против $3,3 \pm 0,7$ у пациентов с традиционным лечением ($p < 0,05$).

Особенно заметные различия между группами наблюдались на четвертом визите. Большинство пациентов, применявших спрей, субъективно чувствовали себя практически здоровыми, в то время как в контрольной группе, несмотря на значительное улучшение, симптомы еще сохранялись. Статистическая разница наблюдалась по всем субъективным оценочным признакам, в числе которых затруднение носового дыхания ($1,0 \pm 0,3$ против $2,1 \pm 0,5$; $p < 0,05$), выделения из носа ($1,1 \pm 0,4$ против $2,2 \pm 0,7$; $p < 0,05$) и снижение обоняния ($1,0 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,5$; $p < 0,05$). В выраженности эндоскопических признаков различия также были существенными, показатели в контрольной группе почти вдвое превышали значения симптомов в группе лечения. Средняя оценка гиперемии слизистой оболочки у пациентов основной группы на четвертом визите составила $1,0 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,7$ в контрольной ($p < 0,05$), выраженность отечности носовых раковин – $1,2 \pm 0,4$ против $1,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), количество отделяемого – $1,1 \pm 0,4$ против $2,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

Все пациенты отметили, что конструкция флакона спрея достаточно удобна для применения, впрыски легко дозировать, сила и направление струи позволяют орошать большую поверхность слизистой оболочки, не создавая при этом неприятных ощущений.

Ни в одном из наблюдений в ходе исследования не было зафиксировано осложнений и нежелательных событий. Ни один из пациентов не пожаловался на ощущение жжения или болезненности в полости носа. Данный факт особенно важен в связи с тем, что практически единственным потенциальным препятствием для назначения спрея некоторые исследователи называли неприятные ощущения, связанные с раздражением слизистой оболочки. Результаты исследования показывают, что данные опасения были несостоятельны.

Практически каждый пациент основной группы ответил, что будет применять спрей, если возникнет или сохранится необходимость.

Таким образом, проведенный обзор публикации подтверждает пользу ирригационных процедур при профилактике и лечении различных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. При этом, наряду с изотоническими растворами, хорошую эффективность показывают растворы с повышенным содержанием соли, такие как спрей из воды атлантического океана. При топическом интраназальном применении препарат помогает в комплексном лечении острого синусита и обострения хронического. Назначение спрея достоверно и статистически значимо помогает уменьшить выраженность основных симптомов заболевания и эндоскопических признаков. При этом препарат отличает безопасность и удобство применения. Полученные результаты позволяют рекомендовать спрей из воды атлантического океана для включения в схему терапии при лечении синуситов. ■

Список литературы находится в редакции



КВИКС® алоэ

Инструкция по медицинскому применению изделия медицинского назначения для потребителя

УТВЕРЖДЕНА

приказом Председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан 22.04.2014 г. №304

РК-ИМН-5№012727 от 22.04.2014

Нос можно назвать воротами дыхательных путей, защищающим наши легкие.

Неповрежденная и оптимально увлажненная слизистая оболочка носа фильтрует и увлажняет воздух, а также согревает холодный воздух до температуры тела.

Однако, загрязненный, холодный и/или сухой воздух (например, в комнатах, оснащенных кондиционером, в автомобилях и/или самолетах) часто вызывает сухость и раздражение слизистой оболочки носа и ухудшает ее функциональность.

Название изделия медицинского назначения

Квикс® алоэ, спрей назальный во флаконе 30 мл
Ежедневный уход за полостью носа и поддержание носовой полости в здоровом состоянии.

Состав

В 100 мл содержится: 28,6 мл воды Атлантического океана, 71,4 мл воды очищенной и 0,05 г экстракта Aloe vera. Концентрация соли в КВИКС® алоэ соответствует прибл. 9 г NaCl на литр (изотоническая).

Не содержит химических добавок и консервантов.

Описание «Квикс® алоэ»

КВИКС® алоэ – природный изотонический спрей, содержащий воду Атлантического океана с комбинацией целебных минералов и микроэлементов, а так же экстрактом алоэ.

Концентрация соли в препарате «КВИКС® алоэ» соответствует её естественной концентрации в организме и поэтому не повреждает слизистую носа.

КВИКС® алоэ – это натуральное средство для увлажнения слизистой оболочки носа, снятия раздражения, улучшения её функции фильтрации и увлажнения проходящего воздуха. Таким образом поддерживается здоровое состояние дыхательных путей.

Свойства продукта

Способствует поддержанию функции носа в здоровом состоянии. Очищает слизистую носа от бактерий, вирусов, аллергенов, корок, слизи, частиц пыли.

Разжижает слизь и способствует её удалению.

Обладает увлажняющим эффектом, снимает раздражение слизистой оболочки носа.

Наименование и (или) товарный знак организации-производителя

Изготовитель: Фармастер, Франция для Берлин Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

Показания к применению

Ежедневная гигиена и уход за носовой полостью для поддержания защитных свойств слизистой.

Мягкое очищение слизистой оболочки носа.

Облегчение симптомов сухости, раздражения, воспаления слизистой оболочки носа.

Профилактика острых вирусных респираторных инфекций (так же при хронических воспалительных заболеваниях носовой полости, околоносовых пазух, носоглотки).

Профилактика назальных аллергических реакций (так же при беременности и в период кормления грудью).

Комплексная терапия острых и хронических воспалительных заболеваний носовой полости, околоносовых пазух и носоглотки.

Подготовка полости носа к нанесению лекарственных средств.

Помощь при отсутствии навыка сморкания у детей.

Противопоказания

Гиперчувствительность к морской воде или Aloe vera.

Детский возраст до 6 месяцев.

Опыт применения в особых группах пациентов

Беременность и кормление грудью:

Квикс® алоэ разрешен к использованию при беременности и кормления грудью.

Послеоперационное применение:

Пожалуйста проконсультируйтесь со своим врачом при применении после хирургических вмешательств.

Способ применения

Дети (с 6 месяцев) до 6 лет:

1 орошение каждого носового хода 4 раза в день.

Дети с 6-летнего возраста и взрослые:

1–3 орошения каждого носового хода несколько раз в день, по мере необходимости.

Снимите колпачок.

Подготовьте спрей к применению, несколько раз нажав на манжету наконечника до достижения мелкого аэрозольного распыления (Рис. 1). После этого спрей готов к использованию.

Вставьте наконечник в носовой ход и нажмите на манжету с обеих сторон наконечника (Рис. 2). После каждого использования очистить наконечник и закрыть колпачком.

Наконечник обеспечивает дозированный поток и равномерное распределение спрея, который увлажняет и очищает слизистую оболочку носа

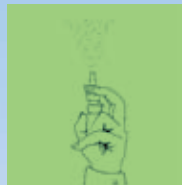


Рисунок 1.



Рисунок 2.

КВИКС® алоэ можно использовать перед применением других назальных спреев.

Продолжительность использования не ограничена.

Не вызывает привыкания.

Взаимодействия с другими препаратами

На настоящий момент взаимодействий с другими лекарственными средствами выявлено не было.

Побочные эффекты

В настоящий момент побочных эффектов выявлено не было.

Использовать с осторожностью

После оперативных вмешательств и травм в области носа КВИКС® алоэ следует применять только после консультации с врачом.

Описание упаковки

Флакон спрея КВИКС® алоэ содержит 30 мл раствора. В каждом флаконе содержится приблизительно 220 доз. Флакон снабжен системой антибактериальной защиты, которая предотвращает проникновение микробов на протяжении всего периода использования.

Условия хранения

Хранить при комнатной температуре, в недоступном для детей месте.

Не используйте КВИКС® алоэ после истечения срока годности, указанного на упаковке возле символа песочных часов EN 980.

После вскрытия упаковки КВИКС® алоэ следует использовать в течение 6 месяцев.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Нормативный документ, в соответствии с которым произведено изделие медицинского назначения

EN 980.

Организация-производитель: наименование, страна, а также юридический адрес организации-производителя или его представительства

Фармастер, Франция
Зона Индустриэль де Крафт, 67150 Эрстайн, Франция

Дистрибьютор

Берлин Хеми АГ (Менарини Групп),
Глиникер Берг 125, 12489 Берлин, Германия

Наименование и адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) по изделиям медицинского назначения от потребителей:

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан
050010 Республика Казахстан, г. Алматы
Ул. Луганского 54, коттедж №2
Тел.: +7 (727) 244-61-83, факс: +7 (727) 244-61-80
E-mail: Kazakhstan@berlin-chemie.com



Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома



Д.В. Кутькин
КГБУЗ «Городская больница № 5», г. Барнаул

Статья посвящена особенностям рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозированию риска острого респираторного дистресс-синдрома.

Введение

Диагностируемая по рентгеновским снимкам пневмония традиционно оценивается, прежде всего, количественно: отражается объем поражения, интенсивность воспалительной инфильтрации. Риск острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) выражается в количестве пораженных квадрантов легких [1]. Во многих руководствах, статьях, обзорах рентгенологическая картина называется в числе ведущих критериев диагностики тяжелой пневмонии, вирусно-бактериальной пневмонии, вирусной пневмонии, ОРДС, однако формулировки в разделе «Изменения в легких» очень скудны – «двусторонние инфильтраты», «диффузное поражение», «обширные участки консолидации». Актуально выделить особенности рентгенологической картины при данных состояниях, использовать в работе не только количественные, но и качественные критерии.

Цель исследования: выявить особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией. Разработать критерии качественной оцен-

ки рентгенологической картины у больных пульмонологического профиля, использовать их при прогнозировании риска ОРДС.

Материал и методы

В настоящем исследовании использованы наблюдения, сделанные во время эпидемического сезона гриппа H1N1 в 2009–2010 гг., и небольшое количество наблюдений в ходе эпидемического сезона 2015–2016 гг. С целью более эффективного анализа и сравнения рентгенологической картины легких разработаны 4 критерия качественной оценки (в т.ч. для КТ) у пульмонологических больных, которые обозначены аббревиатурой TPLS (от лат. – thorax, pulmones, lobules, substratum и греч. – syndrome) (табл. 1).

Данная шкала является синдромальной, детализация синдромов входит в задачи описательной части анализа рентгеновского снимка (или КТ). Для оценки каждого критерия предусмотрено 3 степени (0, 1, 2), дополнительно допускаются переходные состояния (0–1, 0–2, 1–2). Итоговую оценку по всем 4 критериям предполагается вы-

ражать не в виде суммы баллов (количественный подход), а в виде комбинации значений 4-х критериев. При выборе значения для 1-го критерия – «нарушение пневматизации» – в расчет принимались не только явные признаки эмфиземы или явления ателектаза легочной ткани, но и промежуточные состояния в виде гипервоздушности или гиповоздушности [2], глубокой или малой степени вдоха. Локальные, асимметричные хронические изменения (2-й критерий), по нашему мнению, лучше отражают хронический фон, т.к. заключение «пневмосклероз» на основании общей картины легочного рисунка очень вариабельно и в большой степени зависит от качества снимка, индивидуальной точки зрения специалиста и не всегда находит подтверждение по результатам КТ. Локальные хронические изменения в S1–S2 легких наиболее часто ассоциируются с посттуберкулезными. Бронхоэктазы (3-й критерий наряду с интерстициальным поражением) относятся к хроническим изменениям, но возможна стадия обострения, бронхоэктазы могут сочетаться с бронхиолоэктазами и бронхиолитом. Под синдромом интерстициального поражения мы подразумеваем любое уплотнение интерстиция (сюда же относим

Таблица 1. Критерии оценки рентгенологической картины легких

TPLS	T (thorax)	P (pulmones)	L (lobules)	S (substratum/syndrome)
Степень изменений	Нарушение пневматизации легочных полей	Хронический фон в виде локальных фиброзов, спаек, кальцинатов	Синдром интерстициального поражения, бронхоэктазы	Участок патологической плотности с активностью процесса
0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1	Повышение, признаки эмфиземы	В S1-S2	Ограниченный или сомнительный процесс	Малый объем изменений с активностью процесса
2	Понижение, признаки гиповентиляции	В средних и/или нижних отделах	Распространенный, явный процесс	Большой объем изменений с активностью процесса

мелкоочаговую диссеминацию), требующее лечения или обязательного рентгенологического контроля в динамике. Структура участка патологической плотности (4-й критерий) может быть представлена несколькими составляющими, активность процесса подразумевает прогрессирование процесса без лечения.

Результаты и их обсуждение

Более полные результаты будут получены после завершения текущего эпидемического сезона и сопоставления данных за несколько лет. В настоящее время при анализе рентгенограмм легких больных пульмонологического профиля использованы опыт эпидемического сезона 2009–2010 гг. и вышеописанные критерии.

При использовании критериев TPLS для оценки рентгенологической картины легких у больных пульмонологического профиля мы отражали: асимметрию пневматизации легочных полей и степень вдоха во время снимка, в т.ч. в динамике; наличие локальных хронических изменений как свидетельство перенесенных, как правило, воспалительных заболеваний легких; наличие признаков уплотнения интерстициального компонента наряду с паренхиматозными инфильтратами – при таком сочетании мы предполагаем более тяжелое течение заболевания [3]; локализацию инфильтратов с 2-х сторон, полисегментарно, что более характерно для вирусного ком-

понента пневмонии [4].

В нашей больнице в период эпидемического сезона 2009–2010 гг. (грипп H1N1) пациенты с диагнозом «пневмония» находились на лечении в отделениях пульмонологии №1 и 2, инфекционных №1 и 2, отделении торакальной гнойной хирургии. У 54 пациентов (из них 17 беременных) диагностирована вирусно-бактериальная пневмония тяжелого течения, данные пациенты пролечены в отделениях пульмо- и общей реанимации, 28 (51,9%) человек находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в т.ч. 7 беременных. Исследуемая группа представлена 54 пациентами, из них 18 (33,3%) мужчин и 36 (66,7%) женщин. Средний возраст – 35 лет (от 15 до 55 лет).

В анамнезе у всех пациентов – острое респираторное заболевание. Количество дней, проведенных в реанимации, от 3-х до 32 сут., в среднем – 17 дней. Умерли 6 больных. Некоторые больные находились на лечении в других стационарах от нескольких дней до недели и были переведены к нам в тяжелом состоянии. У всех двусторонние инфильтраты в легких на момент поступления. Всем больным проводилась рентгенография легких, КТ проведена 20 больным. Сроки пребывания в нашем стационаре у большинства больных достигали 2-х мес. Начало клинических проявлений вирусно-бактериальной пневмонии приходилось в среднем на 3–5-й день (реже – на 8-й день) от начала заболевания. Показаниями к переводу в реанимационное

отделение служила клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ОДН), ОРДС. Признаки ОДН развивались, как правило, в течение 24 ч. ОРДС был диагностирован в 37 случаях.

В 2009–2010 гг. при анализе рентгенограмм КТ легких пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией сделаны следующие наблюдения: «застывшая картина», очень медленное изменение рентгенологической картины при исследованиях в динамике в течение 1–2 нед.; малая степень вдоха по снимку легких у всех пациентов; двустороннее полисегментарное поражение легких у 46 (85,1%) пациентов. У всех пациентов поражение легких было асимметричным [4], встречались крупные интенсивные инфильтраты. Отсутствие плеврита – у большинства пациентов, единичные случаи плевритов малого объема – у 5 (9,2%) пациентов. Пневмотораксы – у 8 (28,6%) пациентов из 28 находящихся на ИВЛ (рис. 1 и 2).

Рентгенограммы легких: картина либо неспецифична – двусторонние участки затемнения (воспалительные инфильтраты), либо показывает сочетание интерстициального поражения и воспалительных инфильтратов, в последнем случае у небольшого количества пациентов объем инфильтрации был мал, но тем не менее имел место ОРДС. Двусторонние инфильтраты наблюдались одинаково часто в верхних и нижних отделах (рис. 3).



Рисунок 1. Пациентка, 39 лет. Правосторонний пневмоторакс с вирусно-бактериальной пневмонией



Рисунок 2. Пациентка, 39 лет. Правосторонний пневмоторакс; состояние после дренирования плевральной полости справа



Рисунок 3. Пациентка, 39 лет. Картина вирусно-бактериальной пневмонии, начальный период заболевания. Двустороннее поражение легочной ткани

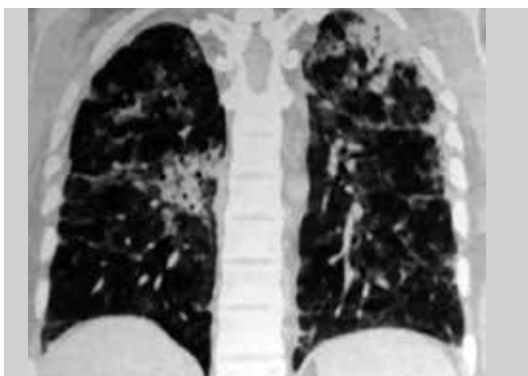


Рисунок 4. Пациентка, 39 лет. КТ-картина легких через 40 дней после начала заболевания. Дорсальные отделы

КТ легких: характерны 2 признака – консолидация (инфильтрация, заполнение просвета альвеол патологическим субстратом [5]) легочной ткани и «матовое стекло» (признак альвеолита, уплотнение стенок альвеол [5]). Консолидация с тенденцией к перибронхиальному расположению у большинства больных превалирует над «матовым стеклом». Реже – хаотические участки консолидации. Субплевральная консолидация – у всех больных (рис. 4–6).

Таким образом, наиболее частыми вариантами по шкале TPLS были TPLS 2002, TPLS 2012, реже варианты TPLS 2001, TPLS 2011. С учетом большей информативности КТ легких по сравнению с традиционными рентгенограммами по результатам КТ вариант TPLS может быть уточнен. Как правило, синдром интерстициального поражения, выявленный по традиционным рентгенограммам, соответствовал на КТ легких сочетанию слабо выраженной перибронхиальной консолидации и мелким участкам «матового стекла» полилопной локализации (т.е. наблюдалось сочетание симптомов паренхиматозного уплотнения легочной ткани). ОРДС соответствовали варианты TPLS 2002 и TPLS 2022 (преимущественно анализировались рентгенограммы органов грудной клетки, т.к. проведение КТ было ограничено тяжестью состояния больных).

В динамике у всех больных и рентгенограммы, и КТ легких показывали отсутствие полного восстановления нормальной рентгенологической картины: у всех сохранялись уплотненные междольковые перегородки, линейные фиброзы/ателек-

тазы, участки консолидации, но уже в значительно меньшем объеме (рис. 7 и 8).

В начале болезни и к моменту выписки воздушность легочных полей диффузно снижена (подчеркнем, что все исследования делаются на вдохе больного), поэтому по КТ не всегда можно определить: это «матовое стекло» (признак альвеолита, фиброза межальвеолярных перегородок [5]) или выраженная гипопневматизация (отсутствие полноценного вдоха).

Среди всех больных, перенесших пневмонию за эпидемический сезон 2009–2010 гг., не встретилось абсолютно схожей КТ-картины, несмотря на одни и те же КТ-симптомы. При сопоставлении КТ-картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией с диагностированным ОРДС и без ОРДС мы не выявили достоверной разницы вентрально-дорсального градиента плотности легочной ткани. Вентрально-дорсальный градиент при КТ-исследовании отчетливо выражен у пациентов с проявлениями сердечной недостаточности. Кроме того, у пациентов с явлениями сердечной недостаточности по КТ часто отмечался симптом мозаичной перфузии, который не встретился ни у одного из пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией и ОРДС.

В наблюдениях за эпидемический сезон 2015–2016 гг. мы встретили 12 случаев вирусно-бактериальной пневмонии, не во всех подтвержден грипп H1N1, однако у всех пациентов в анамнезе острое респираторное заболевание и схожая рентгенологическая картина. В исследуемой группе из 12 пациентов – 8 (66,7%) мужчин и 4 (33,3%) женщины.



Рисунок 5. Пациент, 33 года. КТ-картина вирусно-бактериальной пневмонии в начальном периоде заболевания. Уровень устьев бронхов базальных сегментов

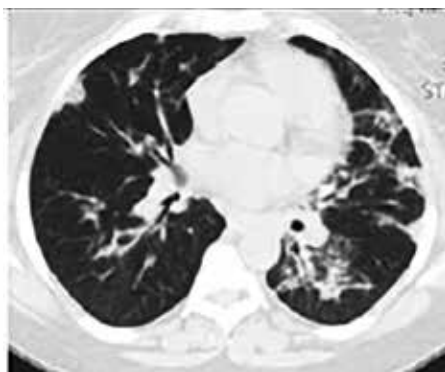


Рисунок 6. Пациентка, 42 года. КТ-картина вирусно-бактериальной пневмонии. Уровень устьев бронхов базальных сегментов



Рисунок 7. Пациент, 33 года. Остаточные поствоспалительные изменения через 38 дней от начала заболевания

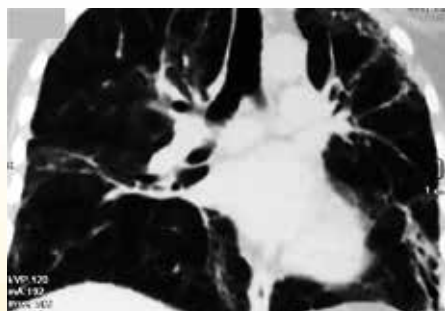


Рисунок 8. Пациентка, 39 лет. КТ-динамика через 4,5 месяца от начала перенесенного заболевания. Срединный срез. Двусторонний поствоспалительный фиброз

Средний возраст – 51 год (от 28 до 79 лет). При исследовании первых снимков можно говорить о сомнительной, но все же вероятной картине пневмонии или о двусторонней пневмонии малого объема. При контрольном исследовании через 3–6 дней (рентгеновские снимки или КТ легких) наблюдается двусторонняя полисегментарная пневмония большого объема с несколькими инфильтратами. Крупные долевыми высокоинтенсивными инфильтраты отсутствуют. Поражены преимущественно отделы легких ниже уровня бифуркации трахеи. По результатам КТ, объем поражения значительно больше, чем по рентгеновским снимкам, уплотнение легочной ткани – паренхиматозного характера. Положительная динамика на фоне лечения антибиотиками имела место у всех пациентов на 8–12-й день, «застывшей картины» не отмечено. Плеврит и случаи ОРДС не выявлены.

По шкале TPLS при первичном рентгеновском исследовании TPLS 000 (0–1), т.е. сомнительная инфильтрация в малом объеме, при контрольном исследовании TPLS 002 (0–2) или TPLS 1012. На фоне обратного развития пневмонии TPLS 000 (1–2), т.е. инфильтрация среднего объема, присутствуют переходные изменения. Наиболее характерный вариант вирусно-бактериальной пневмонии для эпидемического сезона 2015–2016 гг. – TPLS (0–2) 002, т.е. умеренно страдает степень вдоха, хронических изменений нет, синдром интерстициального поражения отсутствует, большой объем двусторонней неравномерной инфильтрации.

Выводы

На основании наблюдений за 2009–2010 гг. и анализа не-

большого количества случаев вирусно-бактериальной пневмонии в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. нами сделаны следующие выводы.

1. Вирусно-бактериальная пневмония чаще встречается у людей трудоспособного возраста без фоновых хронических изменений в легких.

2. Случаи вирусно-бактериальной пневмонии эпидемического сезона 2009–2010 гг. чаще отмечены у женщин, с высокой долей заболеваемости у беременных.

3. Для вирусно-бактериальных пневмоний не характерны сопутствующие плевриты.

4. «Застывшая картина» на снимках легких в динамике может расцениваться как самостоятельный критерий вирусно-бактериальной пневмонии и ОРДС.

5. Неравномерность, политопность, малый размер и разная интенсивность участков паренхиматозного уплотнения (инфильтрации) легочной ткани на рентгеновских снимках формируют, наряду с картиной инфильтратов, картину интерстициального поражения при вирусно-бактериальной пневмонии.

6. Вирусно-бактериальная пневмония часто имеет асимметричную картину по результатам рентгенографии и КТ, не отмечается тенденции к поражению прикорневых отделов легких, что можно использовать при дифференциальном диагнозе с двусторонней пневмонией после эпизода отека легких у тяжелых больных с выраженными нарушениями гемодинамики.

7. Вирусно-бактериальные пневмонии эпидемических сезонов 2009–2010 гг. и 2015–2016 гг. имеют схожую рентгенологическую картину, но для пневмоний 2015–2016 гг. не характерно длительное течение, не отмечено

случаев ОРДС, менее выражено нарушение экскурсии легких, не характерны крупные высокоинтенсивные инфильтраты, выявляется поражение преимущественно нижних отделов легких.

По результатам работы с больными пульмонологического профиля, в частности с больными вирусно-бактериальной пневмонией, нами выдвинуто несколько гипотез.

1. Фоновые хронические изменения в легких, возможно, не только показатель «ненормы», но и показатель «подготовленности» легких к повторным воспалительным заболеваниям. Возможно, что отсутствие хронического фона в легких – большой фактор риска вирусно-бактериальной пневмонии, чем наличие хронических изменений.

2. Объем поражения легочной ткани не всегда играет решающую роль в возникновении ОРДС. Возможно, при большом объеме воспалительной инфильтрации в

легких есть значение TPLS, при котором ОРДС возникает редко.

3. Возможно, при статистическом анализе за длительный период можно будет выявить наиболее частые варианты TPLS при вирусно-бактериальной пневмонии, сопровождавшие вспышки гриппа в разное время.

4. Явления мозаичной перфузии могут быть не только вариантом патологических изменений, но и свидетельством срабатывания адаптационных механизмов сурфактантной системы [6].

5. Вероятно, при ОРДС имеется тенденция к выравниванию плотности легочной ткани и уменьшению градиента между различными отделами легких по сравнению с показателями плотности легочной ткани у пульмонологических больных без ОРДС.

Заключение

Вирусно-бактериальную пневмонию, ассоциируемую с тяжелым

течением, образно можно сравнить с пневмонией в «доантибактериальную эру», что выражается в двустороннем полисегментарном поражении легких, «застывшей» рентгенологической картине, высоким риске развития ОРДС, остаточных поствоспалительных изменениях.

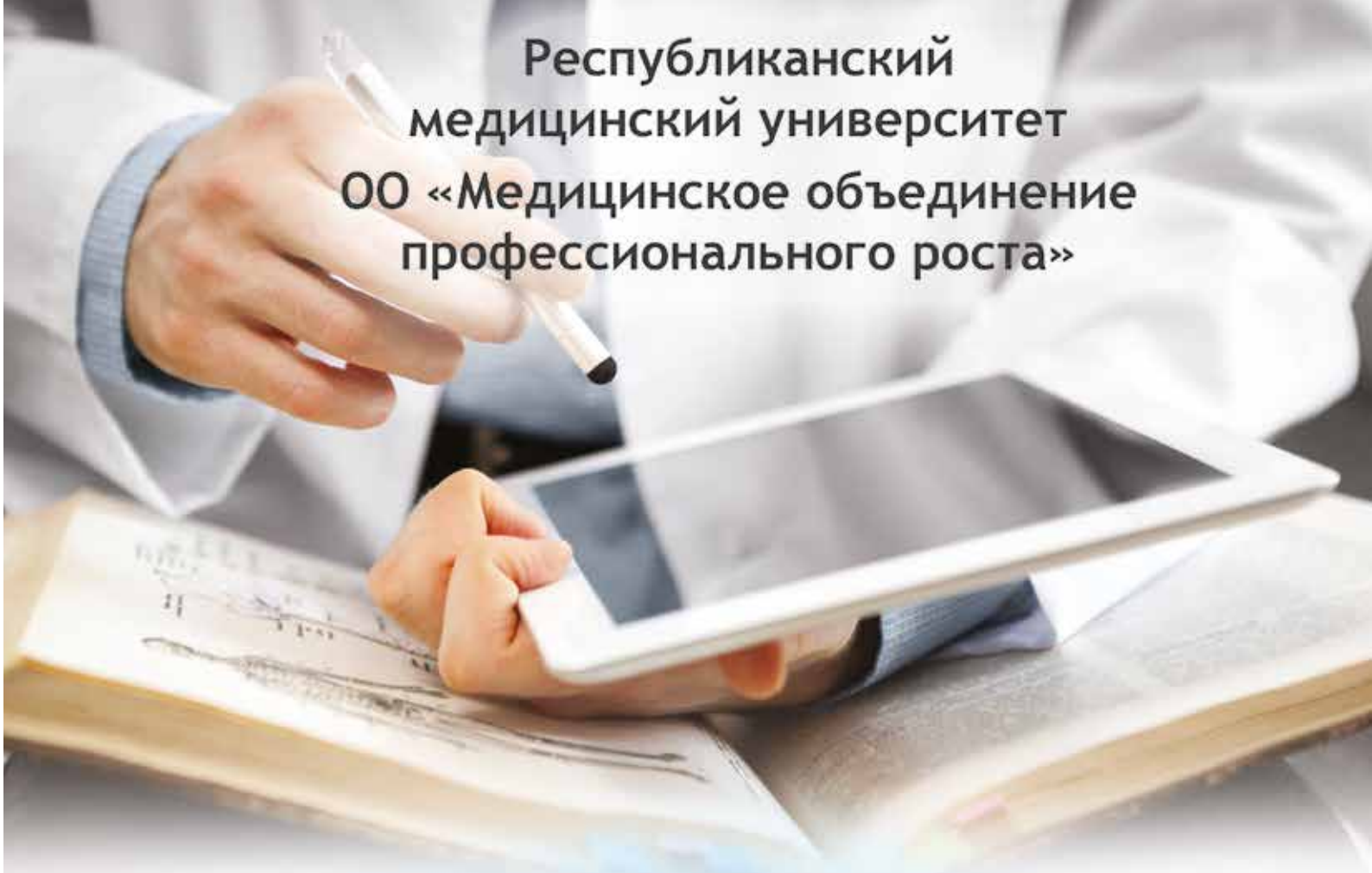
Возможно, целесообразно критерий отсутствия динамики – «застывшая картина» – применять для классификации внутри группы вирусно-бактериальных пневмоний.

На наш взгляд, перспективы диагностики вирусно-бактериальной пневмонии, прогнозирования риска ОРДС во многом связаны с усовершенствованием ведущего – лучевого метода диагностики, что должно выражаться в анализе рентгеновских изображений легких с использованием качественных критериев, детализации наиболее характерных признаков при динамическом наблюдении. ■

Список литературы

1. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition of ARDS // JAMA. Published online May 21, 2012.
2. Труфанов Г.Е., Кузнецова Н.Ю., Рязанов В.В. и др. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике хронической обструктивной болезни легких. – СПб., 2009. – 125 с.
3. Кутькин Д.В., Корнилова Т.А. Закономерности клинического течения и картины компьютерной томографии у больных пневмонией, динамическое наблюдение. Невский радиологический форум 2015. – СПб., 2015. – С. 377–378.
4. Герасимова А.С., Митрошина С.Ю., Купрюшина Н.В. и др. Клинико-морфологические особенности течения внебольничной пневмонии в эпидемию гриппа А/Н1N1 // Пульмонология. – 2012. – №4. – С. 50–55.
5. Компьютерная томография высокого разрешения в дифференциальной диагностике интерстициальных пневмоний: учеб. пособие / под ред. А.Л. Юдина. – М., 2007. – 72 с.
6. Сильверстов В.П. Затяжные пневмонии. – Л.: Медицина, 1981. – 288 с.

Впервые опубликовано в «РМЖ», №3, 2016 г., стр. 144–147.



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

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

Профилактика ОРВИ и гриппа у детей с аллергическими заболеваниями



С.М. Шит – к.м.н., доцент департамента педиатрии
Кишиневский Государственный Университет медицины и фармации им. Н. Тестемитану,
г. Кишинев

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп представляют собой серьезную проблему у детей во всем мире, имеющую наибольшую остроту и актуальность среди всех инфекционных заболеваний. Это связано как с высоким риском развития серьезных осложнений ОРВИ и гриппа, неблагоприятным их влиянием на состояние здоровья растущего организма, так и преобладающей долей ОРВИ в структуре детской смертности в целом. Особенно часто вирусные инфекции встречаются у детей с иммунными нарушениями, к которым относятся больные с аллергическими заболеваниями. Этот контингент больных требует индивидуального подхода к назначению иммуномодулирующих средств, а также постоянного проведения мероприятий по профилактике развития вирусных инфекций. Кроме того, у детей с аллергическими заболеваниями (АЗ) комбинация различных иммунологических нарушений приводит к прогрессированию хронического аллергического воспаления у детей, что сопровождается нарастанием тяжести течения заболевания.

В последние годы аллергические заболевания все чаще стали называть «глобальной проблемой человечества» из-за их высокой распространенности у детей и взрослых. Около 40% жителей нашей планеты страдают аллергическими реакциями/заболеваниями [1]. Достигнутый прогресс в изучении механизмов развития АЗ у детей способствовал разработке концепции патогенеза, согласно которой основу патологии составляет хроническое аллергическое воспаление, являющееся следствием вторичного иммунодефицитного состояния.

В основе развития АЗ лежат IgE-опосредованные реакции, сопровождающие воспаление кожных покровов при атопическом дерматите (АД), слизистой оболочки носа при аллергическом рините (АР) и слизистой бронхов при бронхиальной астме (БА). Клиническая картина аллергических поражений у детей напрямую связана с возрастом ребенка

и особенностями воспалительных изменений в коже и бронхах. Так, у детей до 5 лет кожные проявления характеризуются экзематозными проявлениями, а бронхиальная обструкция возникает за счет отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи [3, 4].

Одним из факторов высокого риска развития бронхиальной астмы (БА) у детей считается атопический дерматит (АД), который можно считать **первым** (по срокам возникновения) аллергическим заболеванием, а также начальным этапом «атопического марша»: атопический дерматит – аллергический ринит – бронхиальная астма. Именно атопический дерматит является одним из самых распространенных аллергических (соматических) заболеваний у детей раннего возраста (первого года жизни). По данным [8, 10], пик заболеваемости приходится на первый год жизни ребенка. Как правило, у подавляющего большинства (70–85%) детей атопиче-

ский дерматит впервые проявляется в первые 6 месяцев жизни, и лишь у 10–15% маленьких пациентов он может начинаться в более старшем возрасте. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что атопический дерматит предрасполагает к развитию аллергического ринита и БА.

Факторы риска развития АД у детей:

- наследственная предрасположенность;
- искусственное вскармливание;
- нарушение функций ЖКТ;
- фармакологическая нагрузка, например, антибиотиками;
- влияние аллергенов.

Вторым по времени возникновения в «атопическом марше» у детей является аллергический ринит. Аллергический ринит – это хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа.

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным атопическим заболеванием, характеризующимся такими симптомами, как ринорея, приступы чихания, заложенность носа и зуд. Указанные симптомы снижают качество жизни пациентов, оказывают влияние на повседневную активность, а также снижают качество сна и продуктивность работы. Следует отметить, что недостаточный контроль АР, помимо нарушений сна, повышенной дневной усталости, нарушений обучения, может привести к развитию таких патологических состояний как острый и хронический синусит, средний отит, апноэ во сне и БА.

Бронхиальная астма – **третий** этап «атопического марша» – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей – наиболее распространенное заболевание детского возраста.

Лечение АЗ подразумевает использование комплексного подхода, основанного на рациональном применении фармакотерапевтических средств различных групп как в приступном периоде, так и в межприступном периоде. Применение при БА медикаментозных лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия, требует подбора строгой и рациональной их комбинации с целью предупреждения полипрагмазии и обеспечения терапевтической эффективности. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что имеется отчетливая тенденция к увеличению числа больных, особенно детей, с сочетанными формами кожной и респираторной аллергии: бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом (АР) и атопическим дерматитом (АД) [3].

К числу важных составляющих терапии АЗ относятся снижение риска развития обострений, предотвращение снижения функции легких и развития нежелательных побочных эффектов лекарств.

Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля заболевания, определяемого минимальными (не более 2 случаев в неделю) дневными симптомами и потребностью в препаратах для их облегчения, отсутствием ночных симптомов и ограничения активности пациента, а также нормальной функцией легких [7].

Больные с аллергическими заболеваниями (АЗ) требуют индивидуального подхода к назначению иммуномодулирующих средств. Целью проведенной работы являлась профилактика ОРВИ и гриппа и их осложнений у детей с аллергопатологией противовирусным препаратом Кагоцел® (Kagocel®). Кагоцел® (НИАРМЕДИК ПЛЮС, Россия) относится к индукторам интерферонов (ИФН) [2].

Выработка интерферонов (ИФН) – первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител, ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов.

Механизм действия и спектр активности индукторов интерферона (ИИ), к которым относится Кагоцел®, и интерферонов аналогичны, однако ИИ имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными интерферонами. В частности, образование эндогенного ИФН при введении ИИ является более физиологичным процессом, нежели постоянное введение больших доз ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование собственных аутологических ИФН.

Индукторы ИФН в отличие от экзогенных препаратов ре-

комбинантных ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабоаллергенны, а самое главное – вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов.

Детальное изучение Кагоцела позволило установить двоякое его действие: этиотропный эффект препарата в отношении широкого спектра респираторных вирусов сочетается с выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Наряду с базисной терапией основного заболевания всем обследованным пациентам с АЗ в осенне-зимний период (с октября по март) с целью профилактики гриппа и ОРВИ назначался курс профилактического лечения Кагоцелом недельными циклами по схеме: по 1 таблетке 1 раз в день два дня подряд, затем 5 дней перерыв.

При необходимости (повышенная эпидемическая обстановка по вирусным заболеваниям) курс профилактики продлевался до 8 недель, либо повторялся через месяц в течение 5 недель. Эффективность терапии оценивалась по частоте ОРВИ и гриппа и тяжести течения заболевания, так же оценивалась частота обострений АЗ.

В случае заболевания детьми ОРВИ Кагоцел® назначался по лечебной схеме в возрастных дозах согласно инструкции препарата.

Эффективность препарата оценивалась по срокам уменьшения симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, данных лабораторного исследования, свидетельствующих об активности патологического процесса, элиминации вирусов из слизистой оболочки полости носа, данных иммунного статуса. Нами было отмечено при приеме Кагоцела более легкое течение

заболеваний респираторными инфекциями и зарегистрировано уменьшение числа осложненных форм в 2 раза. Прием данного препарата не вызывал развития обострения аллергической патологии.

Под нашим наблюдением находилось в период с 2012 по 2015 гг. 331 больной с АЗ в возрасте от 3-х до 15 лет: 164 – с АД, 107 – с БА и 60 – с АР, получавших Кагоцел®. Группу контроля составили по 30 больных БА, АД и АР, у которых при заболевании ОРВИ помимо базисной терапии основного заболевания применялась только симптоматическая терапия [5–10].

У 90% матерей (в возрасте 25–30 лет) обследованных детей отмечался отягощенный аллергоанамнез, при том что у 40% из них одновременно регистрировалась и гастроинтестинальная патология. Абсолютное большинство матерей во время беременности в питании использовали облигатные аллергены, в первую очередь коровье молоко и молочные продукты, несмотря на то, что у 50% из них в этот период отмечались обострения аллергопатологии. В перинатальном анамнезе этих детей чаще наблюдались асфиксия в родах, недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития плода, на первом году жизни – частые ОРВИ, бронхиты и пневмонии.

Клинические наблюдения и обследования детей больных АЗ позволили выявить следующие сопутствующие АЗ заболевания и патологические состояния: заболевания желудочно-кишечного тракта у 80–89% больных, изменения вегетативной нервной системы – у 55%.

Диагноз БА обычно основывался на жалобах, данных анамнеза, осмотра и типичных симптомах: частые эпизоды свистящих хрипов в грудной клетке (более одного в месяц); кашель или хрипы, вызванные физической нагрузкой; кашель по ночам в отсутствие вирусной инфек-

ции. У детей с БА, соответственно, тяжелое течение заболевания имело место в 40% случаев, среднетяжелое – в 53%, а легкое – в 7% случаев. У детей с АД, соответственно, течение заболевания: тяжелое – 45%, среднетяжелое – 41%, легкое – 14%. У больных с АД при тяжелом течении индекс SCORAD составил более 40 баллов, при среднетяжелом – от 20 до 40 баллов, при легком – до 20 баллов.

У всех наблюдаемых больных проводили сбор данных аллергологического анамнеза, углубленное клиническое и параклиническое обследование. При первичном обследовании всем больным, наряду с общеклиническим обследованием, была сделана иммунограмма с определением Т-лимфоцитов и их фракций (Т-супрессоров и Т-хелперов), и В-лимфоцитов, IgA, IgM, IgG, а также определение в сыворотке крови общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В периоде клинической ремиссии определяли специфические IgE к различным группам аллергенов (методом иммуноферментного анализа ELISA).

Оценку эффективности терапии проводили на основе анализа частоты заболевания ОРВИ и тяжести их течения, а также динамики клинических симптомов основного аллергического заболевания. Положительным клиническим эффектом считали исчезновение воспалительных кожных проявлений (при АД) и респираторных (при БА и АР) проявлений на 7–10 день приема Кагоцела. Положительным клиническим эффектом при АД считали исчезновение воспалительных кожных проявлений, а также снижение индекса SCORAD более чем в два раза на 2–3 неделе после добавления к базисной терапии Кагоцела.

Было выявлено у всех обследованных больных до приема препарата Кагоцел® снижение общего количества Т-лимфоцитов с повышением Т-хелперов и снижением Т-супрессоров,

снижение общего количества В-лимфоцитов у 65% обследованных: снижение IgA у всех обследованных, повышение IgE у 70%; у 30% больных отмечалось повышение ЦИК. У детей с легким течением АЗ уровень общего IgE в сыворотке крови составил $108 \pm 17,0$ МЕ/мл ($p < 0,05$), со среднетяжелым течением – $167 \pm 12,0$ МЕ/мл ($p < 0,05$) и с тяжелым течением – более 300 МЕ/мл ($p < 0,05$). После применения Кагоцела уровень IgE у детей с легким и среднетяжелым течением АД и БА и АР составил 60 ± 10 МЕ/мл ($p < 0,05$), а у детей с тяжелым течением – 86 ± 17 МЕ/мл ($p < 0,05$), т.е. снизился в 2,5 раза. После проведенного профилактического лечения у всех больных с АЗ сократилось количество респираторных заболеваний до 1–2-х в сезон (до лечения – было 1–2 в месяц). Кроме того, у 86 больных с БА (80%) сократилось число приступов: с 1–2-х в неделю до 1–2-х в квартал. У 138 детей с АД (84%) не отмечалось обострения заболевания, а у 25 (15%) – обострение было локальным и кратковременным. У 38 больных АР и БА количество приступов БА резко сократилось, а обострение АР на фоне ОРВИ не отмечено. Проведенные лабораторные исследования указали на то, что у 80% обследованных пациентов на фоне приема препарата Кагоцел® для профилактики ОРВИ и гриппа отмечалась тенденция к нормализации иммунограммы: общее количество Т- и В-лимфоцитов повышалось, как и содержание IgA и снижалось содержание IgE в сыворотке крови.

У обследованных детей в период клинической ремиссии в 95% случаев отмечалось повышение в сыворотке крови аллергенспецифических IgE: пищевых, бытовых, к различным травмам.

Как видно из рис. 1 у детей с легким течением БА уровень общего IgE в сыворотке крови составил $108 \pm 17,0$ МЕ/мл ($p < 0,05$), со среднетяжелым течением БА –

167±12,0 МЕ/мл (p<0,05) и с тяжелым течением БА – более 300 МЕ/мл (p<0,05).

На рис. 2 приведены данные о содержании общего IgE в сыворотке крови обследованных больных АД. Было выявлено у всех детей снижение общего количества Т-лимфоцитов с повышением Т-хелперов и снижением Т-супрессоров, снижение общего количества В-лимфоцитов у 65% обследованных, снижение IgA у всех обследованных, повышение IgE у 70%, у 30% больных отмечалось повышение ЦИК.

Оценку эффективности терапии проводили на основе анализа динамики клинических симптомов заболевания. Положительным клиническим эффектом считали уменьшение частоты и снижение тяжести приступов БА на 7–10 день коррекции иммунитета Кагоцелом, т.е. в этот период у больных развивалась клиническая ремиссия. После лечения у всех наблюдаемых больных с БА сократилось количество респираторных заболеваний до 1–2-х в сезон (до лечения – было 1–2 в месяц). У 89 больных с БА (83%) сократилось число приступов: с 1–2-х в неделю до 1–2-х в квартал. У 18 (17%) наблюдаемых больных приступы БА были единичными и кратковременными.

Положительным клиническим эффектом считали исчезновение воспалительных кожных (при АД), а также снижение индекса SCORAD более чем в два раза на 2–3 неделе после добавления к базисной терапии Кагоцела. Положительным клиническим эффектом при АД явилось отсутствие обострений основного заболевания на 7–10 день приема Кагоцела. После проведенного лечения у всех больных АД сократилось количество респираторных заболеваний до 1–2-х в сезон (до лечения – было 1–2 в месяц). Кроме того, у 86 больных с АД (80%) сократилось число приступов: с 1–2-х в неделю до 1–2-х в квартал. У 138 детей с АД (84%) не отмечалось обострения заболевания,

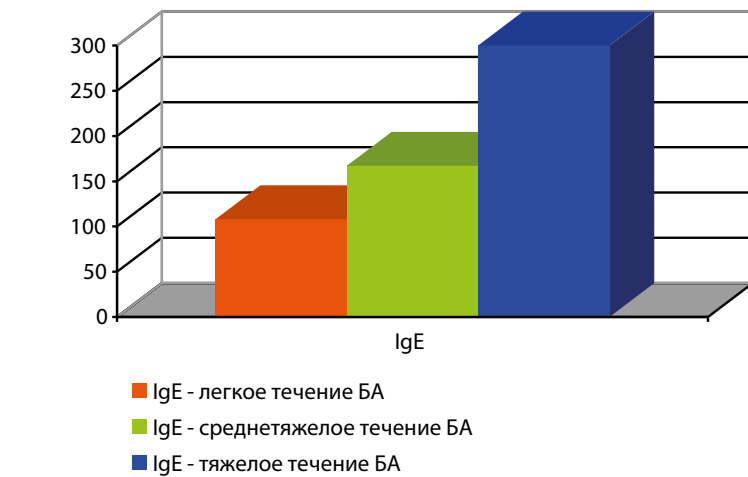


Рисунок 1. Зависимость между тяжестью течения БА у детей и содержанием общего IgE в сыворотке крови

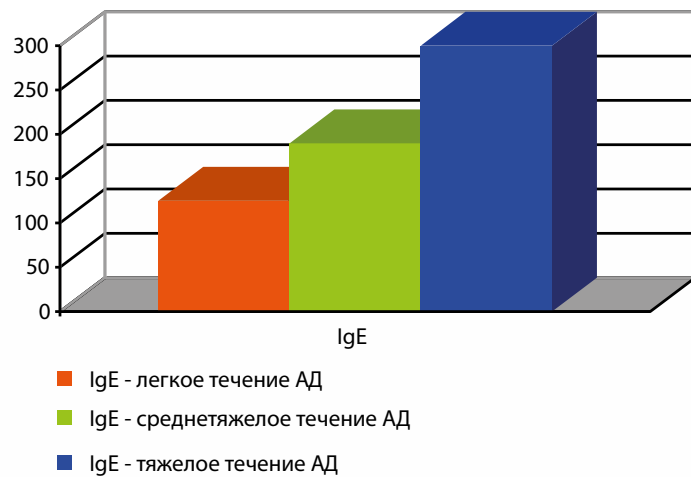


Рисунок 2. Зависимость между тяжестью течения АД у детей и содержанием общего IgE в сыворотке крови

а у 25 (15%) – обострение было локальным и кратковременным.

У 51 ребенка с АД (85%) наступила клиническая ремиссия. Проведенные лабораторные исследования указали на то, что у 80% обследованных отмечалась тенденция к нормализации иммунограммы: общее количество Т- и В-лимфоцитов повышалось, как и содержание IgA, а также снижалось – IgE в сыворотке крови.

В случае заболевания ОРВИ или гриппом наблюдаемого континента детей, больных АЗ (БА, АД и АД) (на фоне профилактического приема Кагоцела) инфекция имела более легкое течение, уменьшалось количество осложнений. При этом исключалось использование других противо-

вирусных препаратов. Наряду со снижением частоты случаев ОРВИ и гриппа среди детей, принимавших Кагоцел® с лечебной целью, отмечено более легкое течение заболеваний и зарегистрировано уменьшение числа осложненных форм в 2 раза. При этом, прием данного препарата не вызывал развитие обострения АЗ и нами не регистрировалось развитие побочных реакций.

Таким образом, проведенная терапия Кагоцелом с целью профилактики ОРВИ и гриппа в период сезонного нарастания их частоты у больных с АЗ показала свою эффективность как с профилактической точки зрения, так и с лечебной. Полученные данные служат доказательством благоприятного профилактического

влияния препарата Кагоцел® на частоту и тяжесть течения ОРВИ и гриппа, что позволяет уменьшить число назначений антибиотиков при бактериальных осложнениях у детей, что важно для сокращения частоты рецидивов основного заболевания.

Выводы

Проведенная терапия Кагоцелом с целью профилактики ОРВИ и гриппа в период сезонного нарастания частоты респираторных заболеваний у больных с аллергическими заболеваниями (БА,

АД и АР) показала свою эффективность как профилактической точки зрения, так и с лечебной.

Полученные в ходе исследования данные служат доказательством благоприятного профилактического влияния препарата Кагоцел® на частоту и тяжесть течения ОРВИ, что позволяет уменьшить число назначений антибиотиков при бактериальных осложнениях ОРВИ и гриппа у детей. Это прогностически важно для сокращения частоты рецидивов основного заболевания и является обоснованием для

применения данного индуктора ИФН с профилактической целью в период, предшествующий росту заболеваемости ОРВИ и гриппа.

Проведенная терапия Кагоцелом в период сезонного нарастания частоты респираторных заболеваний у больных с аллергическими заболеваниями показала эффективность в плане как более благоприятного течения вирусных заболеваний с уменьшением частоты развития осложнений, так и предотвращения обострения аллергической патологии. ■

Список литературы

1. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet*. – 1998; 35: 1225–3122.
2. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. // *Детские инфекции*. – 2011; (1): 36–41.
3. *Детская аллергология*. Под редакцией Баранова А. А., Балаболкина И.И. – М., 2006.
4. Ильин Н.И., Хаитов Р.М. Клинические рекомендации по аллергологии. – Москва, 2009. – С. 39–52.
5. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология*. – 2012; 1 (9): 81–89.
6. Шит С.М. Иммуномодулирующая терапия детей с аллергическими заболеваниями. X Всероссийский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2013.
7. Шит С.М. Профилактика обострения бронхиальной астмы у детей. В кн. «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения». Под ред. проф. Ю.Л. Мизерницкого. – Декабрь 2014. – С. 156–160.
8. Revenco N., Şit S. Profilaxia infecțiilor virale la copii cu boli alergice. Al XII-lea Congres Național de Pediatrie cu participare Internațională, 2–5 septembrie 2015, Timișoara, România, Revista Societății Române de chirurgie pediatrică. *Jurnalul Pediatriei – Year XVIII, Vol. XVIII, Supplement 2*. – 2015. – 130. ISSN 2360-4557.
9. Шит С.М., Ревенко Н.Е. Профилактика ОРВИ у часто болеющих детей. Тезисы VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». 23–24 октября 2015 г. Сочи, Краснодарский край, Россия. – С. 94–95.
10. Шит С.М., Ревенко Н.Е. Профилактика вирусных инфекций гриппа у детей с аллергической патологией. 15-й Всероссийский форум им. В.И. Иоффе с международным участием. Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 1.06–4.06.2015 г. – С. 187–188.

Кагоцел®

инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

УТВЕРЖДЕНА Приказом
председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической
деятельности МЗ РК
от 16.02.2016 г. №100

Торговое название Кагоцел®

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма Таблетки, 12 мг

Состав 1 таблетка содержит:
активное вещество: кагоцел® (в пересчете на сухое вещество) 12,00 мг,
вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кальция стеарат, Лудипресс (состав: лактозы моногидрат, повидон (Коллидон 30), кросповидон (Коллидон CL)) до получения таблетки массой 100 мг.

Описание Таблетки от кремового до коричневого цвета круглые двояковыпуклые с вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие. Код АТХ J05AX.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика Основным механизмом действия Кагоцела® является способность индуцировать продукцию интерферона. Кагоцел® вызывает образование в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел® вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы Кагоцела® титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцела® характеризуется продолжительной (до 4–5 суток) циркуляцией интерферона в кровотоке. Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме внутрь Кагоцела® не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона. В сыворотке крови продукция интерферона достигает высоких значений лишь через 48 часов после приема Кагоцела®, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа. Кагоцел®, при назначении в терапевтических дозах, нетоксичен, не накапливается в организме. Препарат не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием.

Наибольшая эффективность при лечении Кагоцелом® достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции.

Фармакокинетика Через 24 часа после введения в организм Кагоцел® накаплива-

ется, в основном, в печени, в меньшей степени в легких, тимусе, селезенке, почках, лимфоузлах. Низкая концентрация отмечается в жировой ткани, сердце, мышцах, семенниках, мозге, плазме крови. Низкое содержание Кагоцела® в головном мозге объясняется высокой молекулярной массой препарата, затрудняющей его проникновение через гематоэнцефалический барьер. В плазме крови препарат находится преимущественно в связанном виде.

При ежедневном многократном введении Кагоцела® объем распределения колеблется в широких пределах во всех исследованных органах. Особенно выражено накопление препарата в селезенке и лимфатических узлах. При приеме внутрь в общий кровоток попадает около 20% введенной дозы препарата. Всосавшийся препарат циркулирует в крови, в основном, в связанной с макромолекулами форме: с липидами – 47%, с белками – 37%. Несвязанная часть препарата составляет около 16%.

Выведение: из организма препарат выводится, в основном, через кишечник: через 7 суток после введения из организма выводится 88% введенной дозы, в том числе 90% – через кишечник и 10% – почками. В выдыхаемом воздухе препарат не обнаружен.

Показания к применению Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Способ применения и дозы Для приема внутрь.

Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают в первые два дня – по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня. Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых проводится 7-дневными циклами: два дня – по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Для лечения герпеса у взрослых назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс – 30 таблеток, длительность курса – 5 дней.

Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет проводится 7-дневными циклами: два дня – по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Побочные эффекты Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты,

не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания Беременность; период лактации; детский возраст до 3 лет; повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Лекарственные взаимодействия Кагоцел® хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).

Особые указания Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Влияние препарата на способность к управлению транспортными средствами, механизмами не изучено.

Передозировка В настоящее время о случаях передозировки препарата Кагоцел® не сообщалось.

Форма выпуска и упаковка По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ ПВДХ (поливинилхлоридной/ поливинилиденхлоридной-PVC/ PVDC) (ЕФ, ФСША) и фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием по ТУ 9570-001-63543701-11, ГОСТ 745-2003 или импортной аналогичного качества.

1 контурную упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного для потребительской тары марки А или типа хром-эрац по ГОСТ 7933-89 или импортного аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения 2 года. По истечению срока годности, указанного на упаковке, препарат не должен применяться.

Условия отпуска из аптек Без рецепта.

Производитель ООО «Хемофарм», Россия, 249030, Калужская область, г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62
Телефон: +7 (48439) 90-500,
Факс: +7 (48439) 90-525.

Владелец регистрационного удостоверения ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия

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

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, г. Москва, ул. Авиастроителя Микояна, д. 12, Телефон/факс: +7 (495) 741-49-89, Электронная почта: safety@nearmedic.ru

УДК 616.233-002-08(615.83)

«Спирива Респимат» в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких



Н.В. Шарова, Г.Г. Кутелев, Д.В. Черкашин
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Оценивается эффективность «Спиривы Респимат» в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в сравнении со «Спиривой Ханди Халер». В исследование вошли 55 пациентов в возрасте от 45 до 94 лет со среднетяжелой и тяжелой стадией хронической обструктивной болезни легких в периоде стабилизации. Все больные получали комплексную терапию соответственно стадии хронической обструктивной болезни легких. 25 пациентам (1-я группа) в комплекс терапии дополнительно была включена «Спирива Респимат» в дозе 5 мкг 1 раз в сутки. 30 больным (2-я группа) – «Спирива Ханди Халер» 18 мкг 1 раз в сутки. В начале исследования и через 28 дней терапии оценивали клиническую картину, результаты спирометрии, пикфлоуметрии, сатурацию кислорода, степень одышки по Modified Medical Research Council, Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test, 6-минутную ходьбу. В обеих группах выявлено достоверное повышение показателей функции внешнего дыхания. В 1-й группе объем форсированного выдоха за 1 с. увеличился с $53,91 \pm 6,53$ до $62,66 \pm 18,81\%$ Д ($p < 0,05$); во 2-й группе объем форсированного выдоха за 1 с. в начале исследования составлял $47,05 \pm 12,97\%$ Д, через 28 дней – $54,31 \pm 10,46\%$ Д ($p < 0,05$). В 1-й группе были выделены 8 пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы с обратимой обструкцией, у которых прирост объема форсированного выдоха за 1 с. на фоне терапии, включавшей «Спириву Респимат», был достоверно выше, чем в целом по группе ($20,5 \pm 2,58$ против $8,36 \pm 9,49\%$ Д ($p < 0,05$)). Улучшение показателей функции внешнего дыхания у больных 1-й группы сопровождалось снижением интенсивности одышки ($-0,7$ балла по Modified Medical Research Council), уменьшением значений Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test на $4,3 \pm 0,14$ балла, приростом 6-минутной ходьбы на 78,12 м. В целом «Спирива Респимат» в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких способствует достоверному уменьшению степени бронхиальной обструкции, снижает выраженность одышки и отрицательное влияние болезни на качество жизни больных, повышает толерантность к физической нагрузке. Положительная динамика показателей функции внешнего дыхания при приеме «Спиривы Респимат» в дозе 5 мкг в сутки достоверно не отличается от таковой на фоне «Спиривы Ханди Халер» в дозе 18 мкг в сутки. У больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы наиболее эффективным лекарственным средством является «Спирива Респимат».

Ключевые слова: пульмонология, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, «Спирива Респимат», «Спирива Ханди Халер», комплексная терапия.

N.V. Sharova, G.G. Kutelev, D.V. Cherkashin

«Spiriva Respimat» in complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease

The research objective is to estimate «Spiriva Respimat» efficiency in complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease patients in comparison with «Spiriva Handi Haler». 55 patients at the age of 45 to 94 with a medium severe and severe chronic obstructive pulmonary disease stage in the stabilization period were included in the research. All patients had complex therapy according to the chronic obstructive pulmonary disease stage. The «Spiriva Respimat» was included in complex therapy in the dose of 5 p.g once a day for 25 patients of the first group. 30 patients of the second group had 18 p.g of «Spiriva Handi Haler». At the beginning of the research and in 28 days of therapy clinical picture, spirometry results, peak-fluorometry, oxygen saturation, dyspnea intensity according to Modified Medical Research

Council, Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test, 6-minute walk test were estimated. Both groups show reliable and comparable increase of respiratory function indicators. Forced expiratory volume in 1 s in the first group increased from $53,91 \pm 6,53\%$ due size to $62,66 \pm 18,81\%$ due size ($p < 0,05$); in the second group forced expiratory volume in 1 s at the beginning of the research was $47,05 \pm 12,97\%$ due size, in 28 days – $54,31 \pm 10,46\%$ due size ($p < 0,05$). 8 patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma with reversible obstruction were revealed in the first group whose increase of forced expiratory volume in 1 s against the background of therapy which included «Spiriva Respimat» was reliably higher than in the group as a whole ($20,5 \pm 2,58\%$ due size vs. $8,36 \pm 9,49\%$ due size ($p < 0,05$). The improvement of respiratory function indicators at patients of the first group was accompanied by decrease of dyspnea intensity (-0,7 point according to Modified Medical Research Council), decrease of chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test values by $4,3 \pm 0,14$ points, 6-minute walk test increase by 78,12 m. «Spiriva Respimat» in chronic obstructive pulmonary disease complex therapy contributes to reliable decrease of bronchial obstruction, decreases dyspnea intensity, negative disease influence on patient's life quality, increases tolerance to physical activities. Positive dynamics of respiratory function indicators when taking 5 p.g dose of «Spiriva Respimat» has no reliable difference from that against the background of «Spiriva Handi Haler» in the dose of 18 p.g a day. The «Spiriva» application is the most efficient in the «Respimat» form at patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma combination according to the results of clinicofunctional study.

Keywords: *pulmonology, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, respiratory function, «Spiriva Respimat», «Spiriva Handi Haler», complex therapy.*

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой, прогрессирующей бронхиальной обструкции, сочетающейся с развитием «воздушных ловушек» и гиперинфляции легких [17]. Исходя из этого, препаратами первой линии базисной терапии стабильной ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), которые могут использоваться как в режиме монотерапии, так и в комплексной терапии соответственно стадии chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) [1, 8, 18].

Особое место среди ДДБД в терапии ХОБЛ занимают холинолитики – длительно действующие холинэргические средства (ДДХЭ) [8, 10, 27]. Значение холинэргических механизмов в патогенезе гипертонуса бронхов при ХОБЛ особенно значимо у пожилых, длительно курящих пациентов, при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) [3, 9].

В последние годы на фармацевтическом рынке появляются все новые ДДХЭ, а также разрабатываются новые средства их доставки. Наиболее изученным и распространенным в клинической практике является антихолинэргический препарат длительного действия – тиотропия бромид («Спирива») [4, 5, 6, 10, 13, 18]. Препарат обладает селективностью к М1- и

М3-холинорецепторам и обеспечивает бронходилатацию в течение 24 ч. По мнению большинства авторов, на фоне терапии тиотропием бромидом у пациентов ХОБЛ не только улучшаются легочные функциональные показатели, но и уменьшается степень выраженности одышки, повышается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается качество жизни, снижается кратность приема короткодействующих бронходилататоров [14, 22–24]. С 2014 г. тиотропий включен также в рекомендации по ступенчатой терапии неконтролируемой БА [6, 8–10, 21].

Как известно, эффективность любого ингаляционного препарата зависит от средства его доставки. В большинстве проведенных исследований действие тиотропия изучалось в виде лекарственной формы дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) с устройством доставки «Ханди Халер» [7, 18, 19, 27].

В 2012 г. в нашей стране появился тиотропия бромид в виде нового ингаляционного устройства – «Респимат» («Спирива Р»). По влиянию на параметры функции внешнего дыхания (ФВД) доза тиотропия 5 мкг в жидкостном ингаляторе «Респимат» соответствует дозе в 18 мкг тиотропия в ингаляторе «Ханди Халер» [7, 20]. К преимуществам «Респимата» относятся высокая легочная депозиция препарата, отсутствие пропеллента, оптимальная координация с актом

вдоха, простота использования устройства.

На практике перед клиницистами при выборе комплекса лекарственных препаратов для терапии ХОБЛ встает вопрос выбора как бронхолитического препарата, так и средства его доставки.

Цель исследования. Оценить эффективность «Спиривы Респимат» в комплексной терапии больных ХОБЛ в сравнении со «Спиривой Ханди Халер».

Материалы и методы исследования

Обследованы 55 больных ХОБЛ (50 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 45 до 94 лет (в среднем $65,1 \pm 10,4$ лет). Больные были разделены на две группы. В 1-й группе, состоящей из 25 человек, был впервые назначен препарат «Спирива» с ингалятором «Респимат» в дозе 5 мкг (2 вдоха по 2,5 мкг) в сутки. 30 больных 2-й группы принимали базисную терапию, в которую входила «Спирива» в дозе 18 мкг в сутки в виде порошкового ингалятора «Ханди Халер».

Распределение обследованных больных по стадиям ХОБЛ по критериям GOLD 2014 г. было следующим: 29 больных имели GOLD II; 26 больных – GOLD III. Все пациенты получали комплексную терапию соответственно стадии ХОБЛ: GOLD II – ДДХЭ («Спирива») + 2-агонисты короткого действия (КДБА) по потребности или 2-агонисты длительного дей-

ствия (ДДБА); при GOLD III: ДДХЭ («Спирива») + ДДБА + ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) (в низких дозах). Больные обеих групп были сопоставимы по стажу курения, стадиям ХОБЛ по GOLD (табл. 1).

Все больные обследованы в стадии стабилизации ХОБЛ на 1 и 28 день комплексной терапии. Больным проводилось общеклиническое обследование, оценивались степень выраженности одышки в баллах по Modified Medical Research Council scale (MMRC), the COPD Assessment Test (CAT), спирометрия (с расчетом функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) л и %Д, объема форсированного выдоха за 1 с. (ОФВ₁) л и %Д, ОФВ₁/ФЖЕЛ%, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) л/мин. и %Д, прироста ФЖЕЛ% Д, ОФВ₁ л и %Д), пикфлоуметрия (пиковая скорость выдоха – ПСВ, л/мин.), выполнялась 6-минутная шаговая проба (6-МШП), сатурация O₂ в покое и после 6-МШП.

Статистический анализ результатов проводился по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 10. Достоверность различий определялась с помощью парного теста Вилкоксона (W), Манна-Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что до начала терапии функциональные показатели легких (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/

ФЖЕЛ) в обеих группах достоверно не отличались. На фоне комплексной терапии, включавшей «Спириву Респимат», отмечается статистически значимое улучшение показателей ФВД (табл. 2).

Достоверное (p<0,05) повышение уровня ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС, ПСВ, выраженное в процентах к должным значениям, объективно свидетельствует об уменьшении степени обструктивных нарушений. Прирост ОФВ₁ на фоне комплексной терапии, включавшей «Спириву Респимат», составил 0,23±0,27 л (8,36±9,49 %Д).

Известно, что тиотропий является синергистом β₂-агонистов длительного действия, увеличивая чувствительность β-адренорецепторов. Это особенно важно при тяжелом течении ХОБЛ, когда требуется комбинация фармацевтических препаратов разных групп (ДДАХ и ДДБА) препаратов.

Факт параллельного повышения ФЖЕЛ %Д и ОФВ₁ %Д может косвенно свидетельствовать об уменьшении степени выраженности гиперинфляции легких у больных ХОБЛ при приеме «Спиривы Респимат».

Различий по сатурации крови в обеих группах на фоне проводимой терапии не отмечено. Сатурация в 1-й день составила 95,5±1,4% в покое и 95,5±1,4% после 6-МШП; на 28-й день – 95,5±1,9 и 95,7±1,6% соответственно (p>0,05).

Параллельно с улучшением функциональных легочных показателей у больных 1-й группы (рис.) имеет место снижение индекса одышки (-0,7±0,14 балла; p<0,05). Степень влияния ХОБЛ на качество жизни больных, оцененная по данным САТ, также достоверно уменьшилась: значения САТ снизились на 4,3±0,54 балла (p<0,05). На фоне проводимой терапии значимо возросла толерантность к физической нагрузке (прирост результатов 6-МШП на 78±12 м). Полученные данные согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей [14, 16, 25, 26], которые связывают парадокс в лечении ХОБЛ не только со снижением выраженности обструкции, определяемым по уровню ОФВ₁, но и повышением качества жизни за счет уменьшения степени гиперинфляции.

Полученные результаты подтверждают, что в комплексной те-

Таблица 1. Распределения больных в группах в зависимости от стажа курения и стадии ХОБЛ по GOLD

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Стаж курения	30,27±13,11	32,02±11,85
Стадия ХОБЛ: GOLD II	13	16
GOLD III	12	14

Таблица 2. Динамика показателей ФВД в группах до и на 28-й день терапии

Показатель	1-я группа		p ¹ (W)	2-я группа		p ² (W)	p ³ (U)	p ⁴ (U)
	до лечения	на 28-й день лечения		до лечения	на 28-й день лечения			
ФЖЕЛ, л	2,69±0,92	2,91±1,01	<0,05	2,46±0,63	2,71±0,78	<0,05	>0,05	>0,05
ФЖЕЛ, %Д	70±13,29	77,5±15	<0,05	60,9±19,06	64,88±13,5	<0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ , л	1,64±0,72	2,74±0,81	<0,05	1,53±0,46	1,75±0,45	<0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ , %Д	53,9±6,53	62,6±18,8	<0,05	47,05±12,9	54,3±10,46	<0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	60,0±12,6	63,2±20,3	>0,05	61,0±12,08	65,6±13,06	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p¹ – различия до и после терапии в 1-й группе; p² – до и после терапии во 2-й группе; p³ – между 1-й и 2-й группами до начала терапии; p⁴ – между 1-й и 2-й группами на 28-й день терапии.

рапии ХОБЛ препарат «Спирива» как в ингаляторе «Респимат» в дозе 5 мкг, так и в устройстве «Ханди Халер» в дозе 18 мкг эквивалентно уменьшает степень обструкции бронхов.

В немногочисленных исследованиях, в которых сравнивалась эффективность препарата «Спирива» в зависимости от различия в средствах доставки («Респимат» или «Ханди Халер»), как правило, не выявлялось достоверных различий в легочных показателях [27]. Вместе с тем в работе Н.А. Kerstjens [23] отмечено небольшое преимущество приема «Спиривы» в форме Респимат у больных ХОБЛ и БА с фиксированной обструкцией.

При детальном анализе функциональных показателей в группе больных, получавших «Спириву Респимат», по приросту $ОФВ_1$ выявлены 8 больных, у которых прирост $ОФВ_1$ был значительно выше, чем по группе в целом: $\Delta ОФВ_1$ у этих больных составлял $0,58 \pm 0,12$ л (против $0,23 \pm 0,27$ л в группе в целом; $p < 0,05$) и $20,5 \pm 2,58\%$ Д (против $8,36 \pm 9,49\%$ Д соответственно; $p < 0,05$).

Изучение клинической картины ХОБЛ, особенностей анамнеза, показателей бронходилатационного теста позволило диагностировать у этих больных сочетание ХОБЛ и БА. Все больные имели 1 «большой» и 2 «малых» критерия для диагностики сочетания двух заболеваний. «Большим» критерием у больных было наличие диагноза БА в анамнезе. В качестве «малых» критериев рассматривались повышение иммуноглобулина Е или положительный тест на бронхиальную обратимость 2 раза подряд (прирост $ОФВ_1 \geq 12\%$ Д и ≥ 200 мл).

Вероятно, более выраженный бронходилатирующий эффект «Спиривы Респимат» в сравнении с «Ханди Халером» при ХОБЛ в сочетании с БА, можно связать с особенностью аэрозоля «Спиривы Респимат», относительно длительно выделяемого жидкостным ингалятором, повышенной легочной депозицией препарата [5, 8, 10]. В на-

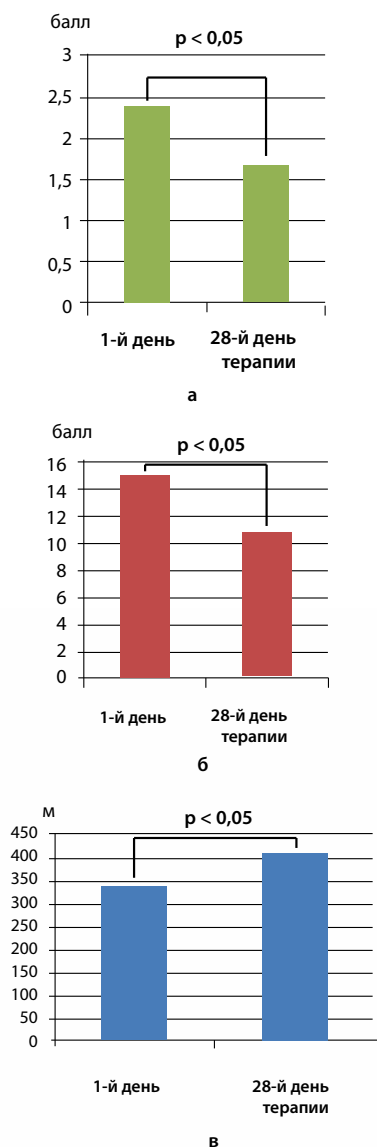


Рисунок. Динамика функциональных показателей у больных 1-й группы: а – одышка по MMRC; б – CAT; в – б-МШП

стоящее время А.Г. Чучалиным с соавт. [17] разрабатываются рекомендации по применению тиотропия респимат при сочетанной патологии ХОБЛ и БА, при которой холинэргические механизмы играют большую роль. Известно, что добавление тиотропия бромид к ИГКС + ДДБА у больных тяжелой БА приводит к улучшению функции легких [10, 20, 21].

Расширение спектра фармакологических препаратов и средств их доставки для лечения ХОБЛ и БА, в том числе при фенотипе ХОБЛ + БА, поможет обеспечить персонализированный подход к терапии больных, будет способ-

ствовать улучшению контроля заболевания.

Из нежелательных эффектов «Спиривы Респимат» у 2 больных имели место жалобы на небольшую сухость во рту, что может быть закономерно объяснено холинолитическим действием препарата. Этот факт не являлся причиной для отмены приема препарата.

Учитывалось мнение пациентов о простоте использования «Спиривы» в ингаляторе «Респимат». Больным было предложено ответить на вопрос «Как быстро Вы почувствовали уверенность в использовании ингалятора «Респимат»?». 12 пациентов ответили – «сразу», 10 – на второй день; 3 – через 2–3 дня. Большинство пациентов отметили, что пользоваться «Респиматом» «комфортнее», чем ДПИ. Эти данные вполне согласуются с результатами исследования В.В. Архипова [3] и С.Н. Авдеева [6], анализировавших по литературным и собственным данным отношение больных к ингалятору «Респимат».

В целом, использование ингалятора «Респимат» при появлении катаральных явлений острого респираторного заболевания не вызывало дыхательного дискомфорта и хорошо переносилось больными.

Выводы

«Спирива Респимат» в комплексной терапии больных ХОБЛ способствует достоверному уменьшению степени бронхиальной обструкции, снижает выраженность одышки, улучшает качество жизни, повышает толерантность к физическим нагрузкам.

Положительная динамика показателей ФВД при приеме «Спиривы Респимат» в дозе 5 мкг в сутки достоверно не отличается от таковой на фоне «Спиривы Ханди Халер» в дозе 18 мкг в сутки.

Наиболее эффективным по результатам клинико-функционального исследования является применение «Спиривы Респимат» у больных ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой. ■

Список литературы

1. Архипов В.В. Клиническая фармакология холинергических препаратов / В.В. Архипов // *Практ. пульмонология.* – 2014. – №2. – С. 32–39.
2. Архипов В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике / В.В. Архипов // *Практ. пульмонология.* – 2014. – №1. – С. 67–71.
3. Архипов В.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / В.В. Архипов [и др.] // *Пульмонология.* – 2014. – №4. – С. 87–94.
4. Архипов В.В. Спирива Респимат – новое направление в лечении ХОБЛ / В.В. Архипов, А.Г. Абросимов, Д.Е. Архипова // *Росс. мед. журн.* – 2013. – №7. – С. 379–383.
5. Авдеев С.Н. Роль тиотропия бромид в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // *Фарматека.* – 2013. – №15. – С. 25–31.
6. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность Спиривы Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме / С.Н. Авдеев // *Эффективная фармакология. Пульмонология и оториноларингология.* – 2014. – №1. – С. 16–26.
7. Визель А.А. От Ханди Халера к Рекспимату: пути доставки Тиотропия / А.А. Визель // *Пульмонология.* – 2013. – №4. – С. 131–134.
8. Емельянов А.В. Роль бронхолитиков в лечении хронической обструктивной болезни легких / А.В. Емельянов // *Consilium Medicum.* – Прилож. – 2007. – №1. – С. 7–12.
9. Зыков К.А. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики / К.А. Зыков [и др.] // *Росс. мед. журн.* – 2014. – №25. – С. 1836–1841.
10. Иванов А.Ф. Эффективность тиотропия бромид в лечении пациентов бронхиальной астмой / А.Ф. Иванов, Б.А. Черняк // *Пульмонология.* – 2014. – №4. – С. 14–17.
11. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромид / Н.М. Ненашева // *Эффективная фармакология. Пульмонология и оториноларингология.* – 2014. – №2 (29). – С. 4–14.
12. Княжеская Н.П. Алгоритм лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Н.П. Княжеская // *Фарматека.* – 2011. – №11. – С. 8–15.
13. Курбачева О.М. Бронхолитическая терапия при бронхиальной астме. Как правильно сделать выбор? / О.М. Курбачева, С.А. Польшнер, Д.С. Смирнов // *Росс. аллерг. журн.* – 2014. – №5. – С. 28–35.
14. Степанян И.Э. Спирива Респимат – препарат нового поколения / И.Э. Степанян // *Росс. мед. журн.* – 2012. – №6. – С. 324–328.
15. Черкашин Д.В. Спирография в клинической практике / Д.В. Черкашин, Н.В. Шарова, А.Н. Кучмин // *Спирография в клинической практике.* – СПб.: Политехника, 2014. – 139 с.
16. Черкашин Д.В. Пикфлоуметрия при бронхиальной астме / Д.В. Черкашин, Н.В. Шарова, И.М. Захарова. – СПб.: Политехника, 2015. – 71 с.
17. Чучалин А.Г. Федеральные рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // *Росс. мед. журн.* – 2014. – №5. – С. 331–347.
18. Шапорова Н.Л. Современные представления о лечебной тактике у больных хронической обструктивной болезнью легких: место бронхолитической терапии β_2 -агонистами / Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов, В.Н. Марченко // *Пульмонология и аллергология.* – 2013. – №3. – С. 6–10.
19. Шмелев Е.И. Применение тиотропия бромид у больных хронической обструктивной болезнью легких в старших возрастных группах / Е.И. Шмелев // *Consilium Medicum.* – Прилож. – 2006. – №1. – С. 16–21.
20. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких / Шмелев Е.И. // *Пульмонология.* – 2013. – №6. – С. 79–84.
21. Caillaud D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients / D. Caillaud [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 559–565.
22. Ichinose M. Tiotropium 5 microg via Respimat and 18 microg via HandiHaler, efficacy and safety in Japanese COPD patients / M. Ichinose // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104. – №2. – P. 228–236.
23. Kerstjens H.A.M. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy / H.A.M. Kerstjens [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1198–1207.
24. Magnussen H. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma / H. Magnussen [et al.] // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102. – P. 50–56.
25. O'Donnell D.E. Effects of tiotropium on lung hyperinflation dyspnea and exercise tolerance in COPD / D.E. O'Donnell [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 832–846.
26. Rau-Berger E. Tiotropium Respimat improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease / E. Rau-Berger, H. Mitfessel, T. Claab // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2010. – Vol. 5. – №1. – P. 367–373.
27. Tashkin D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease efficacy and safety / D.P. Tashkin // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 97–105.
28. Yohannes A.V. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives / A.V. Yohannes, M.J. Connolly, N.A. Hannonia // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 117–125.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник Российской военно-медицинской академии», №3 (51), 2015 г., стр. 67–71.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселшафт мбХ в Республике Казахстан

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 бромида моногидрата) 2 ингаляции соответствуют 1 терапевтической дозе *вспомогательные вещества*: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, 1М кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание Прозрачная, бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы. Тиотропия бромид. Код АТХ R03BB04

Показания к применению

- поддерживающее лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для облегчения симптомов
- дополнительное поддерживающее лечение взрослых пациентов с бронхиальной астмой (перенесших одно или несколько тяжелых обострений в течение последнего года при комбинированном лечении ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия).

Способ применения и дозы

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ предназначен только для ингаляций и только через ингалятор РЕСПИМАТ. *Взрослые* – рекомендуемая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мкг тиотропия бромида, один раз в день, в одно и то же время дня.

Не следует превышать рекомендуемую дозу. При лечении бронхиальной астмы максимальная польза будет достигнута после применения нескольких доз препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ.

Пожилым пациентам необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. *Пациентам с нарушениями функции почек* необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. Однако пациентам с умеренной или острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел *Особые указания*).

Пациентам с нарушениями функции печени можно использовать СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. *Пациенты детского возраста.* Данных о применении препарата при ХОБЛ и бронхиальной астме у детей и подростков до 18 лет нет. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Муковисцидоз. Эффективность и безопасность препарата не установлены. Для обеспечения правильного применения препарата пациенты должны быть инструктированы о том, как использовать ингалятор.

Побочные действия

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств тиотропия бромида.

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1,000 < 1/100$; редко: $\geq 1/10,000 < 1/1,000$; очень редко: $< 1/10,000$; неизвестно: невозможно оценить на основании доступных данных.

Класс системы органов	Частота при ХОБЛ	Частота при бронхиальной астме
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Бессонница	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения		
Глаукома	Редко	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Редко	Неизвестно
Нечеткое зрение	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		
Фибрилляция предсердий	Редко	Неизвестно
Учащенное сердцебиение	Редко	Нечасто
Суправентрикулярная тахикардия	Редко	Неизвестно
Тахикардия	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовое кровотечение	Редко	Неизвестно
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны ЖКТ		
Сухость во рту	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Редко
Кандидоз полости рта	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Редко	Неизвестно
Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь	Редко	Неизвестно
Кариес зубов	Редко	Неизвестно
Гингивит	Редко	Редко
Глоссит	Редко	Неизвестно
Стоматит	Неизвестно	Редко
Кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны кожных покровов, нарушения со стороны иммунной системы		
Сыпь	Нечасто	Редко
Зуд	Нечасто	Редко
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
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Задержка мочи/испускания	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 симптоматическими бронходилататорами, метилксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами, антигистаминными средствами, муколитиками, модификаторами лейкотриенов, кромоном и анти-IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия. Изменений воздействия тиотропия за счет β_2 -агонистов длительного действия) или ингаляционных кортикостероидов (ИКС) не обнаружено. Не рекомендуется совместное применение СПИРИВА РЕСПИМАТ с другими антихолинергическими препаратами.

Особые указания Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, являющийся бронходилатирующим поддерживающим средством для приема один раз в день, не следует применять в качестве стартовой терапии острых приступов бронхоспазма или для облегчения острых симптомов.

В случае возникновения острых приступов следует использовать быстродействующие β_2 -агонисты. СПИРИВА РЕСПИМАТ не следует использовать в качестве монотерапии (препарата первой линии) для лечения бронхиальной астмы. Пациентам, страдающим от бронхиальной астмы, настоятельно рекомендуется продолжать противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами без изменений после начала приема препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ даже в случае облегчения симптомов. После приема СПИРИВА РЕСПИМАТ могут возникать реакции гиперчувствительности немедленного типа. В связи с его антихолинергической активностью СПИРИВА РЕСПИМАТ должен использоваться с осторожностью у больных с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Применение ингаляционных препаратов может вызвать 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, требующей вмешательства или изменения медикаментозной терапии за последний год; госпитализацией по причине сердечной недостаточности (III или IV класса по NYHA) в течение последнего года. Антихолинергический механизм действия препарата может влиять на эти состояния.

Поскольку концентрация в плазме крови увеличивается со снижением функции почек прием препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) следует начинать только в том случае, если польза превышает потенциальный риск. Длительный опыт применения СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

Пациентов следует проинструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и 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 немедленно прекратить прием препарата и проконсультироваться у специалиста. Сухость во рту, наблюдаемая при антихолинергическом лечении, при длительном применении может сопровождаться кариесом зубов.

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ не должен использоваться чаще, чем один раз в день.

Муковисцидоз: СПИРИВА РЕСПИМАТ не рекомендуется применять при муковисцидозе (МВ), так как тиотропия бромид может усилить признаки и симптомы МВ (например, серьезные нежелательные явления, легочные 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 наблюдалось 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 пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства: Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселшшафт 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-ingenlheim.com



Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита



Т.Т. Нурпеисов, Т. Нурпеисов, Г. Абдушукурова
Республиканский Аллергологический Центр НИИ КиВБ МЗ РК, г. Алматы

Распространенность аллергического ринита, как и других аллергозов, растет с каждым годом. По данным ЕААСI, это особенно актуально для наиболее развитых стран. Учитывая быстрый рост уровня урбанизации, средней загрязненности вдыхаемого воздуха в Казахстане, данная проблема становится все более актуальной для нашей страны. Аллергический ринит является самым частым аллергическим заболеванием. Цель данной статьи – осветить основные современные мировые и отечественные достижения в отношении менеджмента аллергического ринита.

Сотрудниками Республиканского аллергологического центра НИИ КиВБ, в соавторстве с другими ведущими аллергологами РК в 2014 г. был создан обновленный и пересмотренный Протокол диагностики и лечения аллергического ринита, утвержденный экспертным комитетом МЗСР РК и активно внедряемый в практику. Материалы этого Протокола использованы в данной статье с необходимыми дополнениями и обновлениями.

Широкая распространенность аллергических заболеваний (более 20% населения планеты) превратила проблему аллергии в глобальную медико-социальную проблему. Учитывая ежегодный рост аллергопатологии, регистрируемый повсеместно (до 40% больных аллергией в популяции; каждый третий житель планеты страдает аллергическим ринитом и каждый десятый – бронхиальной астмой), можно говорить об эпидемии аллергии, которая охватила большинство стран мира в конце прошлого века и имеет тенденцию к росту в XXI веке. Как показали исследования за последние 30 лет, распространенность аллергических заболеваний повсеместно каждые 10 лет удваивается [1, 2].

Оправданным становится мнение многих исследователей, что аллергические заболевания приобретают эпидемический характер и на основании эпидемиологических данных можно прогнозировать дальнейший рост заболеваемости аллергическим ринитом.

Аллергический ринит является одним из самых распространенных хронических заболеваний дыхательных путей, также самым частым аллергическим заболеванием в мире [2]. По данным различных авторов, его распространенность в отдельных популяциях доходит до 30% и даже превышает эту цифру [3, 4]. Болезненность и заболеваемость в отдельных исследованиях зависят от целого ряда факторов: возраста больных – у более чем 80% пациентов аллергический ринит развился в возрасте до 30 лет, а в более старших возрастных группах распространенность снижается [4]. Определенную роль играет уровень развития страны – в развитых странах распространенность аллергического ринита намного превышает показатели в развивающихся регионах. В частности, в странах Западной Европы частота диагностирования аллергического ринита в 2–3 раза превышает подобные по-

казатели в РК и СНГ [5, 6]. При этом, как и у других аллергических патологий, отмечаются четкие тенденции к росту распространенности аллергического ринита.

В прошлом аллергический ринит не рассматривался как серьезное заболевание, однако сегодня известно, что симптомы его могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, психомоторную и когнитивную функции, менять социальную жизнь, влияют на способность детей к обучению, качество работы, производительность труда. В настоящее время ученые склонны допускать, что этот показатель достиг 40%, причем сезонный аллергический ринит встречается чаще круглогодичного не более чем в 2 раза. В США с симптомами АР ежегодно обращается более 35 млн. жителей. Прямые затраты на лечение АР там составляют около 3,5 млрд. долларов в год [7].

Изменилось и представление об аллергическом рините. Современное определение: аллергический ринит – это иммунологически (в большей части случаев иммуноглобулином Е) опосредованное воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, вызванное воздействием ал-



лергенов на слизистую оболочку. Симптомы ринита включают ринорею, заложенность носа, зуд в носу, чихание, обратимые спонтанно либо в результате лечения [2].

Значимость проблемы для мирового здравоохранения подтверждается фактом создания экспертной группы в рамках ВОЗ, разработавшей серию клинических рекомендаций в отношении аллергического ринита – Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). В той или иной степени данные рекомендации используются по всему миру, включая нашу республику. Отечественными специалистами была создана адаптация ARIA для Казахстана.

Распространенность аллергического ринита в развивающихся странах, по разным данным, в 2–10 раз ниже показателей Западной Европы, США. Более того, в странах «постсоветского» пространства статистические данные о распространенности аллергического ринита, основанные на обращаемости, занижены в 2–10 раз, по сравнению с результатами эпидемиологических исследований, что зачастую приводит к недооценке проблемы и недостаточности мер ее профилактики [8, 9].

Рост распространенности аллергии в развивающихся странах может быть связан с принятием урбанизированного «западного» образа жизни, а также со многими другими факторами, в том числе экологическими, наличием домашних животных, курением в спальнях помещениях, уровнем образованности родителей, вентиляцией дома и воздействием автомашин [9–11].

Однако имеются и противоположные наблюдения, так в Англии распространенность в городах и индустриальных зонах ниже, чем в сельской местности. Разница в заболеваемости аллергическим ринитом между городским и сельским населением, которая в 1926 году была очень высокой в Швейцарии, в настоящее время практически равна нулю [12]. Таким образом, прямая причинная связь между загрязнением воздуха, выхлопными газами и заболеваемостью аллергическим ринитом в настоящее время не доказана.

Распространенность сезонного аллергического ринита чаще встречается у детей и подростков, круглогодичный ринит более характерен для взрослых [13, 14]. По некоторым данным, аллергический ринит менее распространен в больших семьях. Однако, механизм обратной связи между большим количеством детей и атопией еще не понятен. Возможно, это связано с соотношением Т-хелперов 1 и 2 типа. В больших семьях, где инфекции являются обычным явлением, в иммунной системе преобладают Th1, которые защищают от агрессии внешних факторов – вирусов и бактерий. У детей из маленьких семей, редко болеющих инфекционными болезнями, преобладают Th2 и, как следствие, развиваются IgE-опосредованные реакции немедленного типа [15, 16].

Причиной развития АР является воздействие на организм аллергенов различного происхождения. Аллергены могут попадать в организм разными путями:

- через дыхательные пути, в частности аэроаллергены (к ним относятся пыльцевые, бытовые, эпидермальные аллергены и др.);
- через желудочно-кишечный тракт (пищевые аллергены, лекарственные и др.);
- через кожу и слизистые оболочки (лекарственные аллергены, находящиеся в составе мазей, кремов и т.п.);
- лекарственные аллергены могут поступать в организм при парентеральном введении (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно).

Этиологическая значимость аллергенов в развитии аллергического ринита определяется характером иммунного ответа организма на воздействие аллергена [17].

Среди аллергенов выделяют аллергены неинфекционного и инфекционного происхождения.

К наиболее распространенным аллергенам неинфекционного происхождения относят: пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые, лекарственные аллергены и др.

Факторы риска аллергического ринита

ВОЗ оценивает влияние различных факторов на состояние здоровья человека в следующем соотношении: окружающей среды – 20%, наследственности – 20%, образа жизни – 50%, качества медицинской помощи – 10% [1].

Неблагоприятные факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, воздействие в раннем возрасте бытовых аллергенов, отсутствие грудного вскармливания, материнское курение, профессиональные сенсibilизаторы и т.п. также достоверно влияют на развитие у ребенка аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Среди провоцирующих факторов и факторов риска развития аллергии особое значение имеют:

- Резкое ухудшение экологии, в том числе за счет экологических катастроф планетарного масштаба. По данным исследования ISAAC, среди симптомов аллергических заболеваний у детей московского региона в возрасте 13–14 лет преобладали признаки аллергического ринита, распространенность которых прямо пропорционально зависела от экологической ситуации в регионе (чем хуже характеристика экологии, тем выше распространенность аллергического ринита) и колебалась от 5,72% до 17,9% в популяции.
- Острый и хронический стресс.
- Интенсивное развитие всех видов промышленности без достаточного соблюдения природоохранных мер.
- Бесконтрольное широкое применение медикаментов, особенно обладающих дюрантными свойствами, т.е. способных депонироваться в организме.
- Широкое использование косметики и синтетических изделий.
- Прочное внедрение в быт средств для дезинфекции и дезинсекции и пр.
- Изменение характера питания (оксидантный стресс).

- Уменьшение инфекционного бремени.
- Появление новых аллергенов.

Аллергический ринит протекает в основном по механизму первого (анафилактического) типа аллергических реакций. Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена. При круглогодичном аллергическом рините, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, наблюдается персистирующее воспаление в слизистой оболочке носа [18]. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных АР выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям, однако такой механизм неспецифической тканевой гиперреактивности не является единственным. Возможно, в его основе могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, облегчение рефлекторных реакций, а также сосудистые и микроциркуляторные изменения. Следует учитывать и наличие в патогенезе заболевания нейрогенного компонента, проявляющегося через высвобождение нейропептидов из окончаний холинэргических и пептидэргических нейронов [19].

Таким образом, Международный консенсус аллергологов, ЛОР-врачей и других заинтересованных специалистов пришел к заключению, что аллергический ринит – воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек носовой полости и наличием ежедневно в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенности (обструкции) носа, выделений (ринореи) из носа, чихания, зуда в носу (International Consensus, EAACI, 2000 г.).

Сотрудниками Республиканского Аллергологического Центра НИИ КиВВ в соавторстве с другими ведущими аллергологами РК в 2014 г. был создан обновленный и пере-

смотренный протокол диагностики и лечения аллергического ринита, утвержденный Экспертным комитетом МЗСР РК и внедренный в практику [20].

Классификация и терминология АР

Классификация рабочей группы ВОЗ (ARIA, 2007):

по течению:

1. Интермиттирующий (менее 4 дней в неделю или менее 4 недель).

2. Персистирующий (более 4 дней в неделю или более 4 недель).

по тяжести:

1. Легкий (все нижеперечисленное: нормальный сон, нет нарушения жизнедеятельности, занятий спортом и трудового режима).

2. Средней степени и тяжелый (одно или более из нижеперечисленного: нарушение сна, жизнедеятельности, занятий спортом и трудового режима, изнуряющие симптомы).

Надо отметить, что в МКБ-10 написано и многими практикующими врачами до сих пор используется термин «поллиноз», который, по мнению ведущих мировых экспертов, ни в коей мере не отражает сути патологического процесса, происходящего при аллергическом рините, способствует снижению внимания к непыльцевым аллергенам. Термин «поллиноз» произошел от слова «пыльца» (pollen), аллергический ринит в последнее время помимо пыльцевых аллергенов индуцируется целым рядом других, как сезонных (плесневые грибки), так и несезонных (бытовые, эпидермальные, профессиональные и т.п.), аллергенов. Нередки также случаи пищевой провокации обострений аллергического ринита. Да и у пациентов с имеющейся сенсibilизацией к пыльце очень часто выявляется сенсibilизация к несезонным видам аллергенов. Учитывая тот факт, что круглогодичные аллергены обладают гораздо более высоким риском развития осложнений, и в первую очередь, астмы, недооценка их влияния недопустима. Именно поэтому уже в течение нескольких лет рекомендуется использовать термин «Аллергический ринит» [2].

Диагностические критерии

Диагностические мероприятия при аллергическом рините складываются из ряда мероприятий.

Основные жалобы:

- заложенность (обструкция) носа – полная, частичная или попеременная, в разное время дня, в зависимости от этиологии и режима;
- выделения из носа (ринорея) – обычно водянистого или слизистого характера;
- зуд в носу, чувство жжения, давления в носу;
- чихание: приступообразное, не приносящее облегчения.

Могут быть дополнительные жалобы – головная боль, слабость, раздражительность, слезотечение (из-за чихания), першение в горле, сухой кашель (из-за раздражения нижних дыхательных путей, мокроты), чувство нехватки воздуха и т.п.

Большое значение имеет сбор общего и аллергологического анамнеза. Это в большинстве случаев позволяет заподозрить как сам диагноз «АР», так и виновную группу аллергенов. С другой стороны, полагаться только на субъективную информацию, полученную от пациента нельзя. Наибольшую симптоматику в нашем регионе дают ранние и поздние пыльцевые аллергены, несезонные аллергены могут влиять субклинически, при этом заболевание выявляется уже на стадии осложнений.

В аллергологическом анамнезе необходимо обратить внимание на давность заболевания: сезонность, суточную цикличность, связь со специфическими и неспецифическими (жара, холод, резкие запахи, духота и т.п.) провоцирующими факторами, профессиональными вредностями, эффектом от медикаментов (местных и системных).

При общем осмотре может обратить на себя внимание краснота, гиперемия кожи носа и носогубного треугольника (за счет ринореи), темные круги под глазами (за счет венозного застоя, ухудшения качества сна), т.н. «аллергический салют» (потирание кончика носа ладонью), полное или частичное отсутствие носового дыхания, изменения тем-



бра голоса, «аденоидное лицо» (при развитии круглогодичного ринита с детского возраста – сонное выражение лица с одутловатостью и открытым ртом).

При риноскопии видны отечные бледно-розовые или застойного цвета носовые раковины, слизистое отделяемое.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови – содержание эозинофилов не является достоверным диагностически значимым показателем! Риноцитогамма или цитологическое исследование отделяемого из носа с окраской по Райту или Ханселу (мазок, смыв или соскоб) – гораздо более достоверный показатель, значимая эозинофилия

более 10%, важно содержание лейкоцитов, эпителия.

Огромное значение имеет общая и специфическая алергодиагностика. В частности это определение общего IgE в сыворотке или плазме крови – для АР характерно повышение более 100 МЕ/мл. Специфическая алергодиагностика *in vitro* с основными группами аллергенов (бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, инфекционными, пищевыми, лекарственными) – установление этиологических моментов позволяет выставить полный диагноз, повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий, сделать прогноз, определить возможность проведения алерген-специ-

фической иммунотерапии (АСИТ).

Инструментальные исследования:

Риноманометрия – частичная или полная проходимость носовых ходов, резкое повышение сопротивления носовых ходов (симметричное или с превалированием одной стороны).

Рентгенография или компьютерная томография – отсутствие признаков органических поражений носа и придаточных пазух, отек слизистой носа.

Специфическая алергодиагностика *in vivo* – кожные пробы, провокационные пробы с экстрактами аллергенов (проводятся в специализированных процедурных кабинетах

Таблица 1. Дифференциальный диагноз

Признак	Сезонный АР	Круглогодичный АР	Вазомоторный ринит	Эозинофильный неаллергический ринит	Инфекционный ринит
Аллергия в анамнезе	часто	часто	редко	может быть	редко
Аллергия в семейном анамнезе	часто	часто	редко	может быть	редко
Течение	четкая сезонность	обострения в любое время года	обострения в любое время года	обострения в любое время года	спорадические случаи
Лихорадка	нет	нет	нет	нет	часто
Этиологические факторы	контакт с аллергенами	контакт с аллергенами	раздражающие вещества	нет	инфекционные агенты
Выделения из носа	обильные водянистые	слизистые	водянистые или слизистые	обильные водянистые	слизистые или гнойные
Аллергический салют	часто	часто	редко	может быть	редко
Конъюнктивит	часто	может быть	редко	редко	редко
Слизистая носа	бледная, рыхлая, отежная	разнообразная картина	розовая, отежная	бледная, рыхлая, отежная	гиперемированная, отежная
Мазок из носа	эозинофилия	эозинофилия	характерных изменений нет	эозинофилия	эпителий, нейтрофилы, лимфоциты
Общий IgE	часто повышен	часто повышен	норма	норма	норма
АС-IgE	имеются	имеются	обычно отсутствуют	обычно отсутствуют	обычно отсутствуют
Эффективность антигистаминных средств	высокая	умеренная	умеренная	низкая	низкая
Эффективность деконгестантов	умеренная	умеренная	низкая	умеренная	умеренная

только в период полной ремиссии заболевания под контролем врача и медсестры) считаются «золотым» стандартом – позволяют верифицировать этиологию заболевания, определить порог чувствительности и стартовые концентрации аллергенов при АСИТ.

Некоторым пациентам необходима консультация оториноларинголога – в случае наличия гнойного отделяемого, наличия в анамнезе травм носа, хронических инфекционных заболеваний носа и придаточных пазух в анамнезе, полипоза слизистой носа и пазух; в случае отсутствия видимой связи с провоцирующими факторами при длительном течении заболевания; в случае подозрения на профессиональный генез.

Цели лечения АР – купировать симптомы, восстановить проходимость носовых ходов и носовое дыхание (особенно ночное), улучшить качество жизни, восстановить трудоспособность.

Немедикаментозное лечение:

- охранительный режим (избегать контакта с аллергенами, раздражающими агентами, переохлаждениями, ОРВИ и т.п.);
- гипоаллергенная диета;
- устранение (элиминация) причинных и провоцирующих факторов;
- уменьшение контакта с причинными и провоцирующими факторами, в случае невозможности полной элиминации аллергена;
- дыхательная гимнастика.

Медикаментозное лечение

Основные предостережения при лечении неосложненного аллергического ринита:

1. Антибактериальные препараты не показаны.
 2. Местные антисептические средства не показаны.
 3. Иммуностимуляторы не показаны.
 4. Системные ГКС не показаны.
 5. Хирургическое лечение в фазу обострения противопоказано.
- Топические (интраназальные) глюкокортикостероиды. Базовое патогенетическое лечение аллергического ринита. Применяются курса-

ми от 2 недель до 6 месяцев. Только эта группа препаратов обеспечивает комплексное лечение и профилактику осложнений АР (конъюнктивит, ларингиты, обструктивный синдром, бронхиальная астма и т.д.). Используются в качестве монотерапии или в комбинации с антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами per os.

Бетаметазон (100–400 мкг/сутки);

Мометазон (100–400 мкг/сутки);

Флутиказон (100–400 мкг/сутки);

Антилейкотриеновые препараты (антагонисты рецепторов лейкотриена). Базовое лечение АР, обструктивных нарушений, профилактика развития астмы. Используются в комбинации с топическими интраназальными ГКС или в качестве монотерапии (редко) монтелукаст 4, 5 или 10 мг, в зависимости от возраста пациента, 1 раз в день, длительно (3–6 месяцев).

Антигистаминные средства 1-го поколения используются при остром течении средней или тяжелой степени тяжести в первые 3–5 дней с последующим переходом на препараты 2-го или 3-го поколения.

Антигистаминные средства 2-го или 3-го поколения. Базовое лечение аллергического ринита. Применяются курсами от 10 дней до нескольких месяцев. Используются в качестве монотерапии или в комбинации с топическими интраназальными ГКС как у взрослых, так и у детей. Используются как более «старые» средства – лоратадин, цетиризин 10 мг/сут., фексофенадин, эбастин, являющиеся по своей сути пролекарством и требующие процессов биотрансформации в печени; и так называемые препараты 3-го поколения, представляющие собой выделенные активные метаболиты. Это позволяет снизить дозу, побочные эффекты, увеличить продолжительность курса лечения. К этому поколению относятся дезлоратадин, левоцетиризин.

В 2014 г. на казахстанском рынке появился еще один представитель данного класса препаратов – биластин, обладающий рядом преимуществ. Хороший профиль безопасности, высокая эффективность и невысокая стоимость делают его

одним из препаратов первого выбора при лечении аллергического ринита. Биластин – антигистаминное средство длительного действия, не вызывающее седативного эффекта, избирательно связывающееся с периферическими H₁-рецепторами и не связывающееся с M-холинорецепторами.

В клинических исследованиях доказано, что в случае однократного применения биластин в течение 24 часов подавляет вызываемые гистамином кожные реакции с волдырями и эритемой. Биластин облегчает симптомы аллергического риноконъюнктивита (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 QT, 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 в отношении ЦНС были сходными с плацебо. В клинических исследованиях биластин, применяемый 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, эффективность и безопасность препарата не отличались от таковых у пациентов более молодого возраста. Препарат показан при симптоматическом лечении аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы. Применяется внутрь – рекомендуемая доза составляет 20 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки для облегчения симптомов аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы.

Симпатомиметические средства для лечения заболеваний носа (деконгестанты) используются как симптоматическое средство для временного восстановления проходимости



носовых ходов (например, перед приемом топических стероидов), также при легком течении аллергического ринита не более недели (есть склонность к тахифилаксии). Доказано, что при длительном применении данная группа лекарственных препаратов ведет к развитию зависимости, атрофии слизистой и даже самостоятельному заболеванию – медикаментозному риниту.

Мембраностабилизаторы (кромогликат, кетотифен). Эффективность системного применения в последние годы подвергается сомнению. Иногда используются топически.

Отдельную группу препаратов, используемых в лечении и профилактике аллергического ринита, составляет целлюлоза, применяемая интраназально. В последние

годы данное средство доступно и нашим пациентам. Практическое отсутствие системных побочных эффектов делает данный препарат пригодным для применения во всех возрастных группах, включая беременных и кормящих женщин [21].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ):

Проводится аллергологом после проведения аллергодиагностики *in vitro* и *in vivo* и установления причинно-значимых аллергенов при невозможности их элиминации и отсутствии противопоказаний. Только в период полной ремиссии. АСИТ возможна несколькими путями – субкутанным, пероральным, сублингвальным, интраназальным. Используются высокоочищенные экстракты аллергенов, предназначенные для лечения, прошедшие

клинические испытания и зарегистрированные в стране-производителе.

Профилактические мероприятия:

Пропаганда знаний об аллергическом рините среди населения и медицинских работников; раннее выявление гиперчувствительности; осторожность в случае имеющегося отягощенного семейного и личного аллергологического анамнеза, выявление и лечение хронических заболеваний верхних дыхательных путей; отказ от контактов с домашними животными; первичный, регулярные профосмотры; отказ от курения; изменение условий жизни и труда; здоровый образ жизни – все это способствует раннему выявлению АР, высокому качеству жизни пациентов, отсутствию осложнений. ■

Список литературы

1. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147–334.
2. ARIA 2010. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Annual Workshop Report. WHO. – 2010.
3. Лусс Л.В. Аллергический ринит: проблемы, диагностика, терапия. *Лечащий врач*. – М., 2002. – №4. – С. 24–28.
4. Sly R.M. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82 (3): 233–48.
5. Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшер С.А. Аллергический ринит: Пособие для врачей. ГНЦ – Институт иммунологии, РААКИ. – М., 2002. – 68 с.
6. Ильина Н.И., Польшер С.А. Круглогодичный аллергический ринит. *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3. – №8. – С. 384–393.
7. Bousquet J., van Cauwenberge P., Ait Khaled N., Bachert C., Baena-Cagnani C.E., Bouchard J., et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GALEN). *Allergy* 2006; 61 (9): 1086–96.
8. Ласица О.И. Аллергический ринит (Rhinitis allergica). *Астматаалергия*. – 2002. – №3–4. – С. 58–70.
9. Акпеисова Р.Б. Эпидемиологические и клинико-функциональные особенности аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой. Автореф. канд. дисс. – Алматы. – 2009. – 28 с.
10. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996; 51 (4): 232–7.
11. Behrendt H., Becker W.M., Fritzsche C., Sliwa-Tomczok W., Tomczok J., Friedrichs K.H., et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 69–74.
12. Holgate S.T. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999; 402 (6760 Suppl): B2–4.
13. Sakurai Y., Nakamura K., Teruya K., Shimada N., Umeda T., Tanaka H., et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Prev Med* 1998; 27 (4): 617–22.
14. Crockett A.J., Cranston J.M., Alpers J.H. The changing prevalence of asthma-like respiratory symptoms in South Australian rural schoolchildren. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 213–7.
15. Van Odijk J., Kull I., Borres M.P., Brandtzaeg P., Edberg U., Hanson L.A., et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58 (9): 833–43.
16. Ip S., Chung M., Raman G., Chew P., Magula N., De Vine D., et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (153): 1–186.
17. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей / Под редакцией акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. – М., «Медпресс-информ», 2002. – 623 с.
18. Liu C.M., Shun C.T., Cheng Y.K. Soluble adhesion molecules and cytokines in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 176–80.
19. Лопатин А.С., Гуцин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // *Consilium medicum*, 2001; Прил. 3344.
20. Нурпеисов Т.Т. и соавт. Протокол диагностики и лечения «Аллергический ринит». – Алматы-Астана, 2014.
21. Emberlin J.C., Lewis R.A. A double blind, placebo-controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 275–85.

УДК 612.2-007-053.1

Синдром Картагенера: клиническое наблюдение



В.М. Рудиченко¹ – к.м.н., доцент, И.В. Гаврисюк², А.А. Яновская³

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

² Киевская городская клиническая больница №8, г. Киев

³ КНП «ЦПМСП №2» Соломенского р-на г. Киева, амбулатория №1

Синдром Картагенера (Kartagener syndrome) является разновидностью генетически детерминированного аутосомно-рецессивного расстройства – первичной цилиарной (реснитчатой) дискинезии, характеризующейся цилиарной дисфункцией и нарушением мукоцилиарного клиренса [1, 2]. Примерно 50% больных с первичной цилиарной дискинезией имеют синдром Картагенера, который классически описывается триадой, включающей декстрокардию, хронические синуситы и бронхоэктазы [3, 4, 5].

V.M. Rudichenko – PhD, docent, I.V. Gavrysiuk, A.A. Ianovska

O.O. Bogomolets National medical university

Department of general practice (family medicine)

Kartagener syndrome: the clinical case

Kartagener syndrome is a subset of genetically determined autosomal recessive disorder – primary ciliary dyskinesia, characterised by impaired mucociliary clearance. The syndrome is developed in about 50% of primary ciliary dyskinesia patients. It is manifested with classic triade, which includes dextrocardia, chronic sinusitis and bronchiectasis. Kartagener syndrome is a rare pulmonary disease. That is why its diagnostics is challenging for practicing pulmonologists.

This report presents the clinical case of typical clinical course and radiological findings of Kartagener syndrome.

Keywords: *Kartagener syndrome, lung failure.*

М. Картагенер впервые распознал эту клиническую триаду как отдельный врожденный синдром и в 1933 году представил его детальное описание [6]. Частота синдрома оценивается как 1:15000–30000 [7, 8].

Декстрокардия может быть в сочетании с нормальной диспозицией других органов (*situs inversus solitus*), у части пациентов наблюдается зеркальное расположение всех внутренних органов (*situs inversus totalis*) [8].

Реснитчатая дискинезия, нарушения мукоцилиарного клиренса обуславливают нарушения дренажной функции воздухопроводящих путей, что является основной причиной рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей – хронического риносинусита, среднего отита, хронического бронхита с формированием бронхоэктазов, рецидивирующих пневмоний [9, 10, 11].

Среди возбудителей наиболее

частыми являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, а также *Pseudomonas aeruginosa* [12].

Доказательно-основанных методов лечения больных с синдромом Картагенера не существует. Обычно используют длительные профилактические и лечебные курсы антибиотикотерапии, применяют муколитические средства, при бронхообструктивных расстройствах – ингаляционные бронходилататоры, глюкокортикостероиды. При необходимости используют хирургические методы лечения [12].

Клинический случай

Больной С., 1980 года рождения, 15 апреля 2015 года был госпитализирован в I терапевтическое отделение Киевской городской клинической больницы №8 с жалобами на выраженную одышку смешанного характера, кашель с трудноотделяемой мокротой зеленого цвета с не-

приятным запахом и с примесью сливкообразного гноя, ощущение нехватки воздуха с чувством неполноты дыхания, периоды повышения температуры тела до 38°C, совпадающие с эпизодами повышенного отделения мокроты, общую слабость, заложенность носа.

Считает себя больным с раннего детства, когда его часто госпитализировали в стационар с диагнозом: бронхоэктатическая болезнь.

Последние четыре года выраженных обострений не было. Около трех недель назад появились вышеописанные жалобы. В порядке самоназначения использовал внутримышечные введения цефтриаксона 1,0 г дважды в сутки на протяжении 5 дней, однако самочувствие не улучшилось. Обратился в противотуберкулезный диспансер №1 г. Киева, где было проведено клинико-лабораторное, инструментальное обследование (рентгенография, компью-

терная томография органов грудной полости). С диагнозом «Негоспитальная пневмония (?), бронхоэктатическая болезнь, фаза обострения; врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легких, легочно-сердечная недостаточность II–III ст., декстрокардия» больной был госпитализирован в I терапевтическое отделение Киевской городской клинической больницы №8 для лечения.

Вредные привычки – курит более 20 лет, с 2005 по 2008 г. – со слов больного, инъекционная и ингаляционная наркомания.

Аллергоanamнез не отягощен. Из соматических заболеваний – бронхоэктатическая болезнь, хронический гайморит (частые насморки, временами с «прорывным» отделением слизи с примесью зловонного гноя), мочекаменная болезнь.

Состояние больного средней степени тяжести, сознание ясное, положение в постели активное. Астенического телосложения. Кожные покровы бледные с землистым оттенком. Слизистые оболочки бледные. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Обращают на себя внимание колбовидное утолщение концевых фаланг пальцев кистей – симптом «барабанных палочек» с характерной деформацией ногтевых пластинок в виде часовых стекол.

Кифосколиоз грудного отдела позвоночника, астеническая форма грудной клетки с воронковидным вдавлением в нижней части грудины и в области мечевидного отростка («грудь сапожника») (рис. 1), обе половины принимают участие в дыхании симметрично.

При перкуссии отмечается притупление перкуторного звука справа в нижних отделах, на всем остальном протяжении перкуторный звук ясный. Аускультативно дыхание жесткое, справа в нижних отделах крепитация, слева в нижних отделах басовые хрипы на выдохе, в средних и верхних отделах легких множественные сухие разнокалиберные хрипы. Частота дыхания 25 в минуту.

Situs viscerum inversus – транспозиция внутренних органов, дек-

строкардия. Тоны сердца звучные, деятельность ритмичная, шумы отсутствуют. Артериальное давление – 100/60 мм рт.ст., ЧСС – 97 в мин. При перкуссии правостороннее расположение сердца подтверждается.

Живот симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации, принимает участие в акте дыхания. Печень слева выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

Другие органы и системы без особенностей.

Общий анализ крови при поступлении в отделение: Hb – 114 г/л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, э – 7%, б – 1%, п – 8%, с – 62%, л – 15%, м – 7%, СОЭ – 63 мм/ч.

Результаты общего анализа мочи и биохимического анализа без особенностей.

Исследование мокроты: количество – 50,0 мл, характер – гнойный, цвет – зеленоватый, лейкоциты – густо покрывают все п/з, эритроциты – до 10 в п/з, эпителий – умеренное количество, альвеолярные клетки – единичные в п/з.

Рентгенография (РГ) органов грудной полости – рис. 2.

Мультислайсовая компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости (сканер «ECLOS-16 slice») (рис. 3).

Исследование состояния легочной вентиляции и диффузии, газового состава крови было проведено в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины.

Бодиплетизмография: общая емкость легких (TLC) – 107,7% должной величины, остаточный объем (RV) – 284,4%, функциональная остаточная емкость легких (ITGV) – 178,8%, RV/TLC – 252,3%, жизненная емкость легких (VC) – 45,8%, форсированная VC (FVC) – 42,1%, объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1) – 22,2%, FEV_1/FVC – 43,8%.

Заключение: значительное снижение VC, резкое увеличение RV при нормальной величине TLC указывает на значительное увеличение объема мертвого пространства, что характерно для кистозно-буллезных изменений в паренхиме легких или бронхоэктазов; резко выраженные

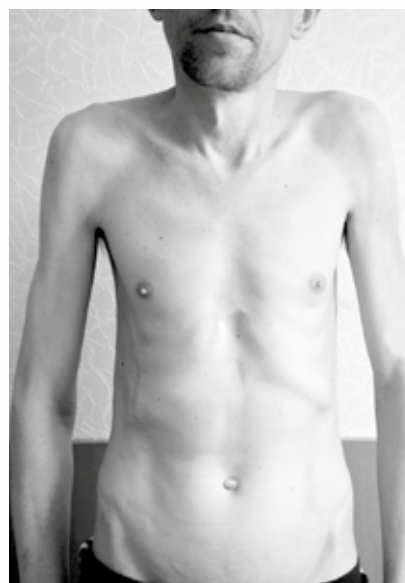


Рисунок 1. Общий вид пациента

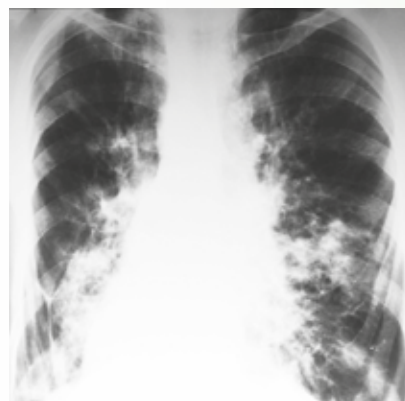


Рисунок 2. РГ органов грудной полости. Массивные инфильтративно-фиброзные изменения в нижних отделах легких, на фоне которых определяются полостные образования средних размеров с плотными стенками (бронхоэктазы), в некоторых полостях визуализируются мелкие уровни жидкости. Декстрокардия

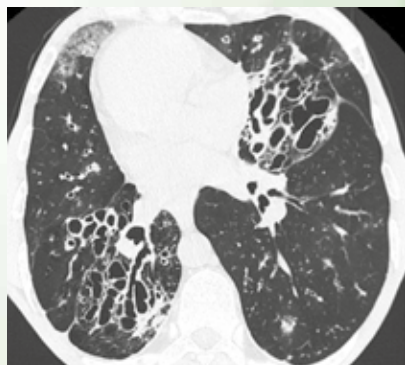


Рисунок 3. МСКТ органов грудной полости. Зеркальное расположение органов грудной полости. На данном срезе – множественные мешотчатые бронхоэктазы в S_6 правого легкого и $S_{4,5}$ левого легкого

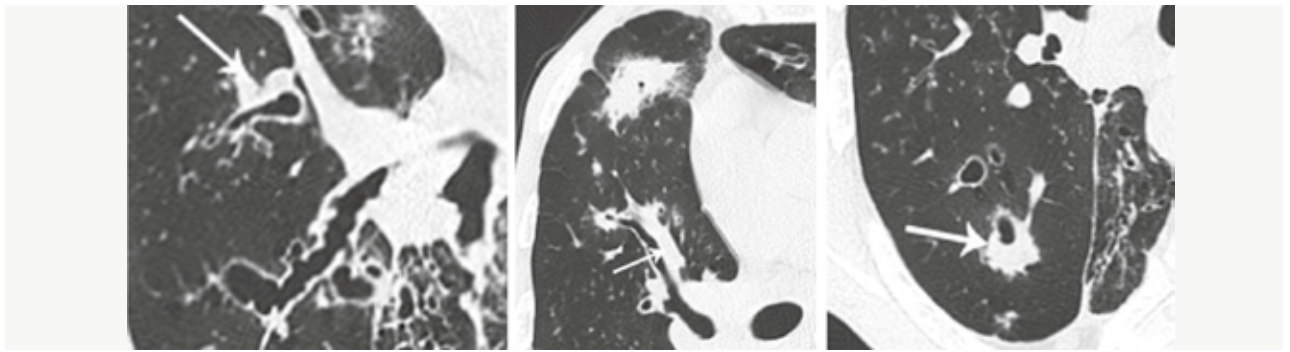


Рисунок 4. МСКТ органов грудной полости (фрагменты срезов). Очаговые инфильтративно-фиброзные изменения периферии, расположенные вдоль просветов расширенных бронхов (стрелки)

нарушения бронхиальной проходимости.

Диффузионная способность легких (DLCO) – 39,5% к должн.

Газовый состав крови: рН – 7,39; напряжение кислорода (PaO₂) – 63 мм рт.ст., напряжение углекислого газа (PaCO₂) – 42 мм рт.ст. **Заключение:** умеренная гипоксемия, начальные признаки гиперкапнии.

Рентгенография околоносовых пазух: в правой верхнечелюстной пазухе умеренное утолщение слизистой оболочки; искривление костной перегородки носа, утолщение слизистой оболочки носа.

Консультация отоларинголога: хронический правосторонний гайморозтмоидит, ст. ремиссии. Хронический ринит. Искривление перегородки носа. Парез левой голосовой складки.

ЭКГ при зеркальном расположении электродов: нормограмма, электрическая ось сердца не отклонена, ЧСС – 97 в минуту, синусовая тахикардия, диффузные изменения в миокарде.

Эхокардиография: Декстрокардия. Пропалс митрального и трехстворчатого клапанов с минимальной регургитацией. Полости не увеличены. Фракция выброса левого желудочка – 60%.

На основании наличия классической триады, включающей декстрокардию, хронический синусит и бронхоэктазы, больному установлен диагноз – синдром Картагенера: декстрокардия (situs inversus viscerum totalis), хронический двусторонний гайморозтмоидит, множественные бронхоэктазы в S₆ и базальных сегментах правого легкого и S_{4,5} левого

легкого, легочная недостаточность II степени.

Проведена антибактериальная (левофлоксацин), муколитическая (амброксол, ацетилцистеин) терапия, применялись инфузии реосорбилакта, ингаляции сальбутамола и декасана через небулайзер, массаж грудной клетки и дыхательная гимнастика.

В результате состояние больного улучшилось – уменьшилась одышка, количество отделяемой мокроты, которая приобрела слизисто-гнойный (утром) и слизистый (днем) характер, нормализовалась температура тела, улучшились результаты анализа крови (уменьшение СОЭ до 20 мм в ч.), повысился уровень физической активности.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение пульмонолога. ■

Список литературы

1. Noone P.G. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features [Text] / P.G. Noone, M.W. Leigh, A. Sannuti et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 459–467.
2. Belaldavar B.P. Kartagener's syndrome – versatile presentations [Text] / B.P. Belaldavar, N.R. Ankale, J. Tubachi et al. // Int. J. Pharm. Med. Bio. Sc. – 2013. – Vol. 2. – P. 32–37.
3. Singh A. Kartagener syndrome: a triad of chronic sinusitis, bronchiectasis, and situs inversus [Text] / A. Singh, S. Singh, M. Kaur et al. // J. Med. Dent. Sci. – 2013. – Vol. 2. – P. 647–654.
4. Dabhi A.S. Kartagener's syndrome: A triad of bronchiectasis, situs inversus and chronic sinusitis [Text] / A.S. Dabhi, S.R. Chaudhari, P.B. Pandya et al. // JIASM. – 2005. – Vol. 6. – P. 241–243.
5. Shakya K. Kartagener syndrome: a rare genetic disorder [Text] / K. Shakya // J. Nepal Med. Assoc. – 2009. – Vol. 48. – P. 62–65.
6. Kartagener M. Zur pathogenese der bronkiectasien: bronkiectasien bei situs viscerum inversus [Text] / M. Kartagener // Beitr. Klein. Tuberk. – 1933. – 82. – P. 489–501.
7. Skeik N. Kartagener syndrome [Text] / N. Skeik, F. Jabr // Int. J. Gen. Med. – 2011. – Vol. 4. – P. 41–43.
8. Babar K.S. Kartagener syndrome [Text] / K.S. Babar, H. Khan, Y. Ismail et al. // Gomal J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 11. – P. 239–241.
9. Gupta S. A case of Kartagener's syndrome: Importance of early diagnosis and treatment [Text] / S. Gupta, R. Kasliwal, K. Handa et al. // Indian J Human Genetics. – 2012. – Vol. 18. – P. 263.
10. Stannart W.A. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia [Text] / W.A. Stannart, M.A. Chilvers, A.R. Rutman et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181. – P. 307–314.
11. Sricharan K.N. Kartagener's syndrome – a case report [Text] / K.N. Sricharan, S.M. Rajeeb // Int. J. A J Inst. Med. Sci. – 2012. – Vol. 1 – P. 161–163.
12. Munir A.A. Kartagener syndrome: a not rare phenomenon [Text] / A.A. Munir, S. Amir, A. Naseer et al. // J. Ayub. Med. Coll. Abottabat. – 2014. – Vol. 26. – P. 598–601.

Впервые опубликовано в «Українському пульмонологічному журналі», №3, 2015 г., стр. 65–68.

Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период



С.Н. Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Обсуждаются проблемы медикаментозной терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в частности особое место бронхорасширяющих препаратов. Рассмотрены достоинства фиксированной комбинации короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего антихолинергического препарата ипратропия бромида (Беродуал). Подробно описано применение Беродуала (ингаляции с помощью дозированного аэрозольного ингалятора или небулайзера) при лечении ХОБЛ стабильного течения и обострений ХОБЛ.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на воздействие повреждающих частиц или газов [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире среди лиц старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% среди мужчин и 8,5% среди женщин) [3].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам, повышения качества жизни, уменьшения частоты и тяжести обострений и улучшения прогноза заболевания [1]. Особое место среди лекарственных средств (ЛС), используемых для терапии ХОБЛ, занимают бронхорасширяющие препараты. При ХОБЛ широко используются бронхорасширяющие препараты трех основных классов: антихолинергические препараты (АХП), β_2 -агонисты, теofilины и их комбинации.

Безусловно, при ХОБЛ, в условиях

«не полностью обратимой бронхиальной обструкции», ответ на бронходилататоры не так выражен, как при бронхиальной астме, однако и в этом случае часто можно ожидать умеренного бронхорасширяющего эффекта препаратов. Например, в исследовании N.R. Anthonisen et al., включавшем 985 больных ХОБЛ, средний прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в ответ на β_2 -агонист составил примерно 15%, а у $1/3$ больных был выше 20% [4]. Кроме того, у 70% больных, исходно имевших низкий прирост $ОФВ_1$, в дальнейшем, после ингаляции β_2 -агониста, прирост $ОФВ_1$ составил как минимум 15%. В исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) прирост $ОФВ_1$ более 15% после пробы с бронхолитиками наблюдался у 66% больных ХОБЛ [5].

В настоящее время большое внимание уделяется не только способности бронхолитической терапии улучшать показатели спирометрии, но и влиянию бронхолитических препаратов на выраженность гиперинфляции легких (повышенная воздушность), так как именно с легочными объемами наиболее тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ – одышка и толерантность к физическим на-

грузкам [6]. У больных ХОБЛ даже в отсутствие увеличения $ОФВ_1$ бронходилататоры могут способствовать уменьшению гиперинфляции легких, а, следовательно, и снижению одышки, увеличению физической работоспособности и повышению качества жизни [7].

Особое место среди ЛС, используемых для терапии стабильной ХОБЛ, занимают длительнодействующие бронходилататоры (ДДБД). Согласно руководству GOLD 2014 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014), ДДБД более эффективны и удобны в использовании, чем короткодействующие бронходилататоры (КДБД) (уровень доказательности А) [1]. К ДДБД относятся длительнодействующие АХП (тиотропия бромид, гликопиррония бромид) и длительнодействующие β_2 -агонисты (формотерол, индакатерол, олодатерол). В ближайшей перспективе ожидается появление фиксированных комбинаций длительнодействующих АХП и длительнодействующих β_2 -агонистов (тиотропия бромид/олодатерол, гликопиррония бромид/индакатерол, умеклидиния бромид/вилантерол и др.). Однако, несмотря на значительный прогресс в области создания новых ЛС для терапии ХОБЛ, в клинической практике оста-



ются и «старые», хорошо изученные КДБД, среди которых в нашей стране чаще всего используется комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал). В настоящем обзоре рассматриваются основные положения, обосновывающие такую роль Беродуала при ведении больных ХОБЛ.

Достоинства Беродуала

Беродуал является фиксированной комбинацией короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего АХП ипратропия бромид. Основным достоинством фенотерола является быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, ипратропия бромид – более длительный эффект (табл. 1).

Преимуществами комбинированной терапии являются:

- синергичное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов). Использование комбинации АХП и β_2 -агониста может приводить к большему бронхорасширяющему эффекту в сравнении с терапией монокомпонентами, так как влияние на тонус гладких мышц дыхательных путей реализуется с помощью разных механизмов [8];
- препараты действуют на различные отделы дыхательных путей. В дыхательных путях человека мускариновые рецепторы имеют наибольшую плотность на уровне крупных бронхов, в то время как β_2 -адренергические рецепторы расположены более дистально. В ряде исследований было выявлено, что АХП способствуют преимущественной дилатации центральных бронхов, а β_2 -агонисты – дилатации периферических дыхательных путей [9];
- фенотерол и ипратропия бромид имеют различную продолжительность действия. Важным преимуществом

β_2 -агонистов является быстрый бронхорасширяющий эффект (начало действия через 3–5 мин., длительность действия варьирует от 3 до 6 ч.). Ипратропия бромид обладает более длительным действием, чем β_2 -агонисты (общая продолжительность его действия составляет примерно 4–8 ч., начало действия наблюдается уже через 15 мин., а пик действия наступает через 1,5 ч.). Таким образом, достоинством Беродуала является сочетание быстроты наступления эффекта и его продолжительности (см. таблицу);

- при использовании Беродуала наблюдается меньшее количество нежелательных явлений, чем при применении монокомпонентов, так как для достижения того же бронхорасширяющего эффекта используется меньшая доза;
- при использовании фиксированных комбинаций возможен лучший комплайнс пациентов. У больных, получающих ингаляционную терапию, к наиболее значимым детерминантам комплайнса относятся такие факторы, как число ЛС, кратность их приема и длительность терапии. Использование фиксированных комбинаций препаратов («два в одном») позволяет значительно улучшить комплайнс больных, а, следовательно, и эффективность терапии [10, 11].

Еще одним важным достоинством Беродуала является его доступность в виде различных устройств доставки: **Беродуал Н** в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и **Беродуал раствор для ингаляций** раствор для небулайзерной терапии во флаконах. Такая гибкость в использовании разных устройств доставки делает возможным назначение Беродуала как в стабильный период течения ХОБЛ, так и при развитии обострений.

стрений.

Использование Беродуала при обострениях ХОБЛ

Многие международные и национальные руководства (в том числе руководство Российского респираторного общества) рекомендуют при обострении ХОБЛ использование комбинированной терапии АХП/ β_2 -агонист – либо в виде фиксированных комбинаций (Беродуал), либо в виде комбинации отдельных препаратов [12]. Многие эксперты также рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию при обострениях ХОБЛ, особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [12, 13].

Действительно, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ продемонстрировано превосходство комбинации β_2 -агонист/ипратропий над монотерапией данными препаратами [14, 15].

При терапии тяжелых обострений ХОБЛ более предпочтительно использование ингаляционных препаратов при помощи небулайзера. Небулайзеры решают проблему координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, т.е. обеспечивают гарантированное поступление достаточной дозы препарата [16]. Небулайзерная терапия Беродуалом может проводиться даже у самых тяжелых категорий больных ХОБЛ – с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), требующей респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких). Преимущество терапии Беродуалом при ОДН у больных ХОБЛ, получающих респираторную поддержку, показано в работе A. Fernandez et al.: комбинация фенотерола и ипратропия оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уров-

Таблица 1. Свойства фенотерола, ипратропия бромид и Беродуала

Препарат	Разовая доза		Начало действия, мин.	Пик действия, мин.	Длительность действия, ч.
	ДАИ, мкг	небулайзер, мг (мл)			
Фенотерол	100	1,0 (1)	5–15	30–60	4–6
Ипратропия бромид	20	0,5 (2)	5–30	60–120	4–8
Фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал)	50/20	1,0/0,5 (2)	5–15	30–60	6–8

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.



ни давлений в дыхательных путях, «внутреннее» положительное давление в конце выдоха, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропиумом ($p < 0,05$) [15].

В проведенном нами сравнительном РКИ, включавшем больных с тяжелым обострением ХОБЛ, небулайзерная терапия Беродуалом приводила к уменьшению выраженности одышки, улучшению функциональных легочных показателей и газового состава артериальной крови. Терапия Беродуалом была более эффективной, чем монотерапия ипратропиумом, о чем свидетельствовали более выраженные положительные изменения одышки и функциональных показателей: $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха [17].

При более легких обострениях ХОБЛ (без нарушений газообмена, в отсутствие потребности в кислородотерапии или респираторной поддержке) возможно использование Беродуала Н в виде ДАИ со спейсером. Спейсеры позволяют решать проблему координации вдоха пациента и высвобождения ЛС, а также уменьшать орофарингеальную депозицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты [18]. Так, в исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии (Москва), было показано, что у больных с нетяжелыми обострениями ХОБЛ использование Беродуала Н при помощи ДАИ в комбинации со спейсером малого объема является более эффективной ингаляционной техникой в сравнении с применением только ДАИ. Ингаляция Беродуала Н через ДАИ со спейсером приводила к более значимым положительным изменениям легочных объемов (ФЖЕЛ и емкости вдоха) и уменьшению диспноэ в течение 30–60 мин., чем ингаляция Беродуала с помощью ДАИ [17].

Использование Беродуала при стабильном течении ХОБЛ

Какое место сегодня занимают КДБД в схемах терапии ХОБЛ вне обострения? Согласно рекомендациям GOLD 2014, «регулярное применение короткодействующих бронходилататоров и их использование по потребности улучшают показатель $ОФВ_1$ и уменьшают выраженность симптомов (уровень доказательности В)» [1].

Несмотря на прием эффективных ДДБД, большинству больных ХОБЛ (независимо от стадии ХОБЛ и принадлежности к категории А–D) в определенных ситуациях (физическая нагрузка, стресс, бронхоспазм и др.) требуется дополнительная бронхорасширяющая терапия, и выбором врача в таких случаях чаще всего становится Беродуал Н в виде ДАИ.

Получены данные о возможности использования Беродуала по потребности у больных ХОБЛ, регулярно принимающих длительнодействующие АХП. Мы провели специальное исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность Беродуала и ипратропия бромиды у пациентов с ХОБЛ, регулярно принимающих тиотропий [17]. Оказалось, что терапия Беродуалом и ипратропиумом (проводимая как с помощью небулайзера, так и с помощью ДАИ) способствовала клинически значимому приросту $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и емкости вдоха через 1 и 4 ч. после ингаляции ($p < 0,01$). Эффективность Беродуала была несколько выше, чем монотерапия ипратропиумом. При ингаляционной терапии Беродуалом на фоне терапии тиотропиумом не было отмечено серьезных нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальное

давление, показатели ЭКГ и длительность интервала QTc). Таким образом, у больных ХОБЛ, принимающих длительнодействующие АХП, назначение Беродуала приводит к достоверному бронхорасширяющему эффекту, не повышая риска нежелательных явлений.

Регулярная терапия КДБД показана больным ХОБЛ категории А (невыраженная симптоматика и низкий риск обострений) [1]. Для этих пациентов препаратами первой линии являются КДБД – благодаря их положительному воздействию на функцию легких и одышку.

Обоснованием большей эффективности комбинированной терапии АХП/ β_2 -агонист в сравнении с монотерапией АХП или β_2 -агонистами служат результаты нескольких РКИ [19, 20]. Важное значение комбинированной терапии у больных ХОБЛ было показано в мета-анализе двух крупных РКИ (суммарно более 1000 больных) [20]. Было установлено, что в период лечения у больных, получавших монотерапию β_2 -агонистами, частота обострений ХОБЛ (18%) и их суммарная длительность (770 человеко-дней) были достоверно выше, чем в группе больных, получавших комбинированную терапию (12% и 554 человеко-дня со-



Рисунок. Беродуал: терапия во время обострений и в стабильный период ХОБЛ с помощью различных устройств доставки. ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

ответственно, $p < 0,05$). Доказано преимущество Беродуала в достижении большего бронхолитического эффекта в сравнении с фенотеролом и ипратропием, при доставке как с помощью ДАИ, так и с помощью небулайзера [21]. Кроме того, терапия Беродуалом характеризуется более низким риском сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с терапией β_2 -агонистами [22].

Эффективность длительной регулярной терапии Беродуалом при ХОБЛ может быть сравнима с эффективностью регулярной терапии длительнодействующими β_2 -агонистами. В многоцентровом РКИ М. Konermann et al., включавшем 101 пациента с ХОБЛ, сравнивали клинические и функциональные эффекты Беродуала в дозе 20/50 мкг 3 раза в сутки и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки. Оба препарата в равной степени улучшали функциональные показатели (бронхиальное сопротивление, ОФВ₁ и пиковую скорость выдоха), а также уменьшали выраженность симптомов ХОБЛ (одышка, ночные пробуждения, кашель, продукция мокроты) и снижали потребность в КДБД [23].

Наконец, еще одна группа пациентов с ХОБЛ, у которой КДБД назначаются в виде регулярной терапии, – больные, не способные использовать

портативные устройства доставки (ДАИ или дозированные порошковые ингаляторы). В руководстве GOLD 2014 в рубрике «другие препараты» предлагается использование короткодействующих β_2 -агонистов и/или АХП у пациентов категорий В, С и D [1]. Речь идет, как правило, о больных старческого возраста, с когнитивными нарушениями или резко выраженными функциональными нарушениями. Единственным эффективным способом доставки бронхорасширяющих препаратов в подобной ситуации является небулайзер, и опять же на первое место здесь выходит небулайзерная терапия Беродуалом. В исследовании DART (DuoNeb Answering for Respiratory Therapy) у больных ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией (средний ОФВ₁ 1,2 л) небулайзерная терапия фиксированной комбинацией β_2 -агонист/ипратропий приводила к повышению качества жизни (снижение числа баллов в домене «симптомы» респираторного вопросника клиники святого Георгия) и улучшение симптомов (по данным маконтоля) [24].

Заключение

Беродуал является фиксированной комбинацией короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и ко-

роткодействующего АХП ипратропия бромид. Основными достоинствами компонентов Беродуала являются: фенотерола – быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, ипратропия – более длительный эффект и минимальный риск нежелательных явлений. Важным преимуществом Беродуала является возможность его использования как в виде ДАИ (Беродуал Н), так и с помощью небулайзера (Беродуал раствор для ингаляций). Такая гибкость в использовании разных форм препарата делает возможным назначение Беродуала как при обострении ХОБЛ, так и в стабильный период (рисунок).

При обострении ХОБЛ Беродуал назначается при помощи небулайзера наиболее тяжелым больным (например, при развитии ОДН) и при помощи ДАИ со спейсером – в более легких случаях (например, при лечении обострений в амбулаторных условиях).

Вне обострений Беродуал может использоваться как по потребности (в виде ДАИ практически у всех больных ХОБЛ), так и в качестве регулярной терапии (в виде ДАИ – у пациентов категории А и в виде небулайзерной терапии – у пациентов категорий В, С и D, не способных правильно использовать портативные ингаляторы). ■

Список литературы

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2014 // <http://www.goldcopd.org>.
2. Celli B.R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.
3. Buist A.S. et al.; BOLD Collaborative Research Group // Lancet. 2007. V. 370. №9589. P. 741.
4. Anthonisen N.R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1986. V. 133. №1. P. 14.
5. Hanania N.A. et al. // Respir. Res. 2011. V. 12. P. 6.
6. Авдеев С.Н. // Лечебное дело. 2004. №3. С. 48.
7. O'Donnell D.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. №5. P. 663.
8. Mazzei J.A., Torres J. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 313.
9. Ohru T. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 146. №1. P. 88.
10. Cochrane G.M. // Eur. Respir. Rev. 1998. V. 8. №56. P. 239.
11. Chrischilles E. et al. // Am. J. Manag. Care. 2002. V. 8. P. 902.
12. Guerin C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. №4. Pt. 1. P. 1036.
13. Willaert W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. №5. P. 928.
14. Shrestha M. et al. // Ann. Emerg. Med. 1991. V. 20. P. 1206.
15. Fernandez A. et al. // Intensive Care Med. 1994. V. 20. №3. P. 199.
16. Boe J. et al.; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. №1. P. 228.
17. Авдеев С.Н. и др. // Пульмонология. 2012. №1. С. 40.
18. Zanon P. // Monaldi Arch. Chest Dis. 1994. V. 49. №3. P. 258.
19. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group // Chest. 1994. V. 105. №5. P. 1411.
20. Friedman M. et al. // Chest. 1999. V. 115. №3. P. 635.
21. Wesseling G. et al. // Chest. 1992. V. 101. №1. P. 166.
22. Viegas C.A. et al. // Chest. 1996. V. 110. №1. P. 71.
23. Konermann M. et al. // Clin. Drug Invest. 2001. V. 21. №4. P. 235.
24. Tashkin D.P. et al. // Am. J. Med. 2007. V. 120. №5. P. 435.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология», №3, 2014 г., стр. 20–24.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мбХ в Республике Казахстан

Аллергический ринит в практике работы сестринского персонала



А.В. Тумаренко – к.м.н., В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Аллергический ринит – заболевание, связанное с IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек полости носа, которое развивается вследствие контакта с аллергенами. Проблема круглогодичного аллергического ринита приобретает в последние годы все большее клиническое и социальное значение в связи с общим ростом числа аллергических заболеваний. Так, по данным ВОЗ, более 40% населения развитых стран имеют признаки так называемой аллергической готовности, и научные прогнозы свидетельствуют о дальнейшем росте уровня аллергических заболеваний в популяции.

Распространенность аллергического ринита в различных регионах России, по данным Института иммунологии, колеблется от 12,7 до 24%.

Аллергический ринит не относится к числу тяжелых заболеваний, однако он является причиной существенного снижения качества жизни больных, ограничений в обучении и профессиональной деятельности. Кроме того, важность проблемы аллергический ринит обусловлена еще и его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит.

Факторы риска:

1. Семейная предрасположенность к атопическим заболеваниям (например, аллергический дерматит, бронхиальная астма).
2. Ранний контакт новорожденного (особенно в первые 6 мес.) с аллергенами животных, клещей, пищевыми аллергенами.
3. Курение (в т.ч. матери во время беременности, наличие курящего в семье).

Этиология

Разнообразные аэроаллергены: клещей домашней пыли (*Dermatophagoideus pteronissimus* и *farinae*), шерсти и слюны домашних животных (прежде всего кошек,

собак), тараканов, спор некоторых видов плесневых грибов, пыльцы растений.

Общие свойства аэроаллергенов:

Размер частиц обычно меньше 50 мкм.

Обладают малой массой, поэтому длительное время находятся в воздухе во взвешенном состоянии и распространяются ветром (пыльца ветроопыляемых растений). Более тяжелая пыльца растений, опыляемых насекомыми, не вызывает аллергического ринита.

Аллергены попадают в окружающую среду в больших количествах.

По составу это обычно белки с Мг 10 000–40 000.

Аллергены с сезонным характером распространения:

Аллергены пыльцы деревьев (береза, лещина, клен, вяз, ольха и др.) в средней полосе вызывают симптомы во второй половине апреля и в мае.

Аллергены пыльцы трав (мятлик, лисохвост, тимофеевка, овсяница и др.) и культурных злаков (рожь, овес, пшеница) обуславливают возникновение симптомов в июне и июле. Так как в указанный период обильно пушит тополь, сенсibilизацию к пыльце трав часто ошибочно называют аллергией к тополиному пуху.

Аллергены сорных трав (лебеда, полынь, в южных регионах – амбро-

зия) приводят к обострению поллиноза в августе и сентябре.

Профиль сезонности для каждого вида пыльцы постоянен, однако количество пыльцы варьирует в зависимости от условий окружающей среды.

Начало сезона обострения аллергического ринита может смещаться на 1,5–2 нед. в связи с климатическими особенностями весенне-летнего периода.

Споры грибов появляются ранней весной, достигая пика распространенности в июле и августе, и исчезают после первых заморозков. Клинически наиболее значимы *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*. Максимальную концентрацию спор наблюдают при сильном ветре после нескольких дней сырой и дождливой погоды.

Аллергены с круглогодичным характером распространения:

Домашняя пыль. Основной антигенный компонент – продукты жизнедеятельности клеща *Dematophagoides pteronyssinus* и *D. farinae*.

Аллергены животных – шерсть, эпидермис, компоненты высушенной слюны. Споры грибов, обитающих в домах: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*.

Профессиональные аллергены – мука, древесная пыль, ферменты в составе стиральных порошков.

Патогенез

Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинных рецепторах (Fcε – рецепторы I типа – Fcε RI) в тучных клетках. Цитокины, выделяемые Th2-лимфоцитами (ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF), способствуют накоплению эозинофилов в слизистой оболочке носа за счет стимуляции костномозговых клеток-предшественников, усиления созревания клеток, последующей избирательной активации, продления срока жизни и угнетения апоптоза эозинофилов. Они повышают ответ этих клеток на хемотаксическое действие ИЛ-8, синтезируемого эпителиальными клетками дыхательных путей.

Активированные эозинофилы в свою очередь продуцируют цитокины (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF), способствуя тем самым персистенции возникшего аллергического воспаления в слизистой оболочке носа. Продуцируемый и высвобождаемый эпителиальными клетками дыхательных путей ИЛ-8 способствует аккумуляции в слизистой оболочке дыхательных путей тучных клеток. Тучные клетки в физиологических условиях всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Связывание аллергена с аллерген-специфическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток.

Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное вещество медиаторов воспаления (гистамин, триптазы, простагландин D2, лейкотриены B4 и C4, кинины), которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвест-

ные симптомы ринита. Именно действием медиаторов на нейрорецепторы и сосуды можно объяснить возникновение симптомов ринита в ранней фазе аллергического ответа.

Через несколько часов после разрешения ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена возникает в той или иной степени выраженная поздняя, отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток. Т-лимфоцитам приписывают участие в конечном звене патогенеза аллергического ринита.

Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками, роль которых выполняют клетки Лангерганса, несущие высокоаффинные рецепторы для IgE. При повторном контакте с этиологически значимыми аллергенами активация этих клеток способствует обострению воспалительного процесса. Принято считать, что изменения в клеточном составе во время поздней фазы аллергического ответа за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа.

На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена. При персистирующем аллергическом рините, когда имеет ме-

сто длительное воздействие низких концентраций аллергена, развивается хроническое воспаление в слизистой оболочке носа. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных персистирующим аллергическим ринитом выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям, однако такой механизм неспецифической тканевой гиперреактивности не является единственным. Возможно, в его основе лежат конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, облегчение рефлекторных реакций, а также сосудистые и микроциркуляторные изменения. Следует учитывать и наличие в патогенезе заболевания нейрогенного компонента, проявляющегося через высвобождение нейропептидов из окончаний холинергических и пептидергических нейронов.

Классификация

Аллергический ринит традиционно подразделяют на сезонную и круглогодичную (постоянную) формы. В последнее время по версии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2000 г.) выделяют еще и профессиональную форму аллергического ринита.

Среди основных причинно-значимых аллергенов круглогодичной формы аллергического ринита следует назвать бытовые аллергены, клещей рода *Dermatophagoides*, которые являются наиболее значимым аллергенным компонентом домашней пыли. Аллерген шерсти домашних животных – также один из самых сильнодействующих бытовых аллергенов.

Таблица 1. Классификация аллергического ринита (ВОЗ, 2001 г.)

Интермиттирующий	Персистирующий
Симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в год	Симптомы более 4 дней в неделю или более 4 недель в год
Течение средней тяжести или тяжелое	Течение легкое
<ul style="list-style-type: none"> Нарушение сна Нарушение дневной активности, занятий спортом и отдыха Нарушение работоспособности Мучительные симптомы 	<ul style="list-style-type: none"> Нормальный сон Нормальная дневная активность, занятия спортом и отдых Нормальная работоспособность Отсутствие мучительных симптомов

В 2001 году ВОЗ совместно с ARIA (Allergic rhinitis its impact on asthma initiative) предложена классификация аллергических ринитов с учетом длительности течения симптомов и тяжести заболевания (табл. 1).

Клиническая картина

Основными клиническими симптомами обеих форм вазомоторного ринита является триада признаков: пароксизмальное чиханье, обильная ринорея, сопровождающаяся затруднением носового дыхания, зуд и шекотание в носу.

Часто аллергический ринит сопровождается неназальными симптомами: зудом неба, глаз, слезотечением.

Поражение слизистой полости носа, как правило, двустороннее. По особенностям клинического течения АР выделяют две основные группы пациентов: «чихальщики» и «сморкальщики», когда преобладают чихание и ринорея; «сопельщики», когда преобладает аллергический отек слизистой носа.

Чихание. Эпизоды чихания могут развиваться внезапно или им предшествует зуд в носу, чаще всего чихание возникает в виде пароксизмов, от 10 до 30 чиханий подряд.

Ринорея. Характеризуется обильным выделением водянистого секрета, приводящее к гиперемии, раздражению кожи крыльев носа и верхней губы.

Заложенность носа. Обусловлена аллергическим отеком слизистой оболочки полости носа, что приводит к сужению просвета воздухоносных путей, затруднению носового дыхания, вплоть до полного его отсутствия. Отек слизистой полости носа приводит к снижению слуха, обоняния, появлению головной боли, обусловленной развитием отрицательного давления во время прохождения воздуха из заложенной верхнечелюстной пазухи в среднее ухо.

Зуд в носу. Может появляться спонтанно или предшествовать чиханию, характеризуется разной степенью интенсивности.

Сезонный аллергический ринит (при поллинозе) отличается четкой

сезонностью развития симптомов заболевания (интермиттирующий аллергический ринит), связан с развитием специфических аллергических реакций в слизистой полости носа и является самым частым проявлением поллиноза – у 93–98% больных.

Зуд в носу и другие симптомы сезонного аллергического ринита наиболее интенсивно выражены по утрам в период максимальной концентрации пыльцы в воздухе. По окончании пыления причинных растений симптомы сезонного аллергического ринита, как правило, исчезают. Иногда симптомы аллергического ринита могут сохраняться в течение 1–3 недель после прекращения пыления растений, что может быть обусловлено наличием неспецифической гиперреактивности слизистой полости носа (так называемый прямирующий эффект) у больных поллинозом, особенно в экологически неблагоприятных регионах.

Усиление симптомов аллергического ринита и продление сроков присутствия клинических симптомов может быть связано и с присоединением вторичной инфекции или неспецифических раздражителей.

Иногда наблюдаются отек и гиперемия конъюнктив. При осмотре глотки изменений обычно не обнаруживают, лишь в некоторых случаях она гиперемирована. Обструкция отверстий придаточных пазух носа и слуховых труб, обусловленная отеком слизистой носовых раковин, способствует присоединению инфекции с развитием синуситов и среднего отита – частых осложнений круглогодичного ринита.

Классическое описание симптомов тяжелого аллергического ринита включает: приоткрытый рот; покраснение кожи вокруг крыльев носа, синие круги под глазами, возникающие из-за стаза в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания (особенно при персистирующем рините), а также наличие поперечной складки на спинке носа, развивающейся из-за частого потирания пациентами кончика носа («аллергический салют»). Иногда,

особенно у детей, при персистирующем аллергическом рините в ротоглотке развивается гипертрофия лимфатических фолликулов, нарушается развитие лицевого отдела черепа: готическое небо, недоразвитый подбородок, неправильный прикус, могут формироваться линии Денни-Моргана – складки на нижних веках, которые появляются в детском возрасте при диффузном атопическом дерматите и/или при аллергическом рините. Стеkanie отделяемого по задней стенке глотки – задняя ринорея, часто являющаяся причиной кашля у пациентов с аллергическим ринитом, также наиболее характерна для персистирующей формы аллергического ринита.

Диагностика

Диагностика вазомоторного ринита основана на риноскопической картине – слизистая оболочка в начальном периоде гиперемирована, отечна, в носу имеется значительное количество прозрачной жидкости. Со временем слизистая оболочка становится бледно-синюшной с сызими (белыми) пятнами. При исследовании носовых раковин зондом выявляется их тестоватая плотность. Анемизация часто не вызывает заметного сокращения носовых раковин. Нередко вазомоторный ринит сопровождается образованием полипов в области решетчатого лабиринта, которые со временем могут полностью obturировать полость носа. Важное значение для диагностики аллергического ринита имеют: кожные пробы, иммунологические тесты (радиоаллерго- и радиоиммуносорбентный), определяющие уровень иммуноглобулина Е в сыворотке крови, эозинофилия периферической крови, тромбоцитопенический и лейкопенический индексы, тест дегрануляции тучных клеток, ингаляционная проба, а также исследование носового секрета и крови из носовых раковин (уровень IgE, эозинофилов, тучных и бокаловидных клеток).

Определение аллергена

Накожные пробы – пунктирные и скарификационные – луч-

ший метод выявления аллергена, являющегося причиной аллергического ринита. Накожные пробы высокоспецифичны, реже, чем внутрикожные, вызывают системные аллергические реакции и позволяют одновременно определить несколько аллергенов. При обследовании детей младше 3 лет обычно проводят внутрикожные пробы, поскольку кожная реактивность в этом возрасте снижена и накожные пробы малоинформативны.

Внутрикожные пробы ставят только после постановки накожных в тех случаях, когда наблюдается отрицательная или слабоположительная реакция на распространенные или предполагаемые аллергены.

Определение уровня специфических IgE проводят с помощью РАСТ и других методов, основанных на использовании меченых антител к IgE. Примерно в 80% случаев результаты РАСТ совпадают с результатами пунктирных проб. Определение уровня специфических IgE имеет следующие преимущества: 1) это исследование безопасно для больного; 2) его результаты не зависят от кожной реактивности и стабильности препаратов аллергенов. К недостаткам этого исследования относятся: 1) небольшой набор аллергенов, используемых для выявления антител; 2) более низкая чувствительность, чем у внутрикожных проб; 3) большие затраты времени; 4) высокая стоимость. Определение уровня специфических IgE показано при: 1) тяжелом диффузном нейродермите; 2) пониженной или повышенной кожной реактивности; 3) анафилактическом шоке в анамнезе; 4) приеме H₁-блокаторов.

Пищевые провокационные пробы обычно не проводят, так как они редко вызывают аллергический ринит. Если в анамнезе есть указания на пищевую аллергию, показаны пунктирные пробы с пищевыми аллергенами и определение уровня специфических IgE. Однако окончательный вывод о роли пищевых аллергенов в развитии ринита можно сделать лишь в том случае, если его симптомы исчезают после исключения из рациона пищевых про-

дуктов, содержащих тот или иной аллерген, и вновь появляются при их повторном употреблении.

Провокационные пробы. Препарат аллергена наносят на слизистую носа и следят за появлением характерных признаков аллергического ринита. Провокационные пробы проводят в тех случаях, когда результаты кожных проб не согласуются с данными анамнеза.

1) При постановке провокационных проб необходимо соблюдать следующие правила:

- Во избежание системных аллергических реакций исследование проводят в бессимптомный период;
- За 48 ч. до исследования отменяют H₁-блокаторы. Гидроксизин, терфенадин и астемизол отменяют еще раньше;
- В одну ноздрю вводят раствор аллергена в разведении 1:1000 в виде аэрозоля или аллерген в виде порошка;
- В другую ноздрю вводят растворитель (контроль).

2) При положительном результате провокационной пробы появляются зуд в носу, чихание, отделяемое из носа, слизистая становится бледной и отечной. Для количественной оценки реакции используют более сложные методики (например, риноманометрия), которые из-за сложности и высокой стоимости применяются только в научных целях.

Лечение:

Диета. Пациентам с аллергией на пыльцу растений показана диета с исключением перекрестно реагирующих продуктов растительного происхождения (лесные орехи и фундук при аллергии к лещине, яблоки для 50% пациентов с аллергией к пыльце березы, халва и семечки подсолнуха при аллергии к подсолнуху и т.д.).

Современное лечение аллергического ринита включает:

1. Исключение контакта с аллергенами. Уменьшение контакта или устранение причинного аллергена является первым и необходимым шагом в лечении больных аллергическим ринитом. Всем боль-

ным с аллергией следует соблюдать мероприятия, направленные на уменьшение концентрации аллергенов в жилых помещениях. Элиминация наиболее эффективна при аллергии к домашним животным. Поддержание беспылевого режима и регулярные влажные уборки необходимы при сенсibilизации к аллергенам домашней пыли. Кондиционеры уменьшают концентрацию пыльцы и спор грибов в помещении, однако при нарушениях технической эксплуатации кондиционеров возможна грибковая контаминация. Кроме того, возможно использование препаратов-барьеров – аэрозолей, распыляемых на слизистую оболочку носа до предполагаемого контакта с аллергеном.

2. Следует избавиться от тяжелых штор, ковров, старых вещей. Подушки и одеяла должны быть из специальных материалов. Больным с аллергией к пыльце растений не следует выезжать на природу в сезон цветения причинных растений. Пациентам с лекарственной аллергией необходимо тщательно изучать состав всех лекарственных препаратов, состоящих из нескольких компонентов, и внимательно знакомиться с инструкцией, в которой отражаются возможные перекрестные реакции лекарств.

3. Специфическую иммунотерапию аллергенами (СИТ), основанную на введении в организм (обычно подкожно) минимального количества «причинного» аллергена в постепенно возрастающей дозе. Это позволяет организму выработать защитные блокирующие антитела, что приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов аллергического ринита. СИТ проводят в период ремиссии. Для достижения стойкого клинического эффекта рекомендуется проведение не менее 3 курсов специфической иммунной терапии. СИТ малоэффективна при большом количестве (более трех «причинных» аллергенов).

4. Симптоматическую терапию (неспецифическую гипосенсибилизацию), включающую препараты различных групп.

Антигистаминные препараты. Большинство клинических проявлений аллергического ринита купируется приемом антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов. Эти препараты (дезлоратадин, акривастин, цетиризин, эбастин, лоратадин, фексофенадин), обладая незначительным седативным эффектом, оказывают мощное действие и на симптомы ринита (чихание, жжение в полости носа, ринорею). Их относительным недостатком считалась низкая эффективность в отношении заложенности носа, но, к примеру, дезлоратадин способен эффективно восстанавливать и носовое дыхание. В проведенных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что дезлоратадин в отличие от других антигистаминных препаратов не только уменьшает чихание, зуд, ринорею, но и обладает постоянным деконгестивным эффектом. Этот эффект проявляется в течение нескольких минут или часов после приема первой дозы и сохраняется до 4-х недель. Препарат хорошо переносится, не вызывает свойственную для большинства других антигистаминных препаратов сонливость и сердечно-сосудистые нарушения.

В настоящее время существуют два антигистаминных препарата для местного применения: азеластин и левокабастин. Они выпускаются в виде назального спрея и глазных капель для лечения аллергического конъюнктивита. Эти препараты являются эффективными и высокоспецифичными антагонистами H_1 -гистаминовых рецепторов. Преимущества их заключаются в быстром наступлении эффекта (менее чем через 10–15 мин.), в продолжительности действия (до 12 ч.) и отсутствии побочных эффектов, характерных для системных антигистаминных препаратов, однако действие их ограничивается пределами одного органа (носа и/или глаз). Азеластин и левокабастин, назначенные в виде назальных спреев, значительно уменьшают ринорею и чихание, а при регулярном использовании успешно профилактируют развитие всех симптомов

аллергического ринита. Эти препараты применяются дважды в день и рекомендуются обычно при легких формах аллергического ринита и конъюнктивита, либо как дополнительная терапия на фоне лечения другими противоаллергическими средствами.

Антилейкотриеновые средства (монтелукаст, zileuton, зафирлукаст, аколлат) являются блокаторами рецепторов цистениловых лейкотриенов. Они уменьшают выраженность ринореи, заложенности носа и глазных симптомов. Эти препараты влияют как на раннюю, так и позднюю фазы аллергической реакции.

Комбинированные препараты, включающие антигистаминные средства и пероральные деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, фенилэфрин), более эффективны, чем сами H_1 -блокаторы. Однако пероральный прием деконгестантов может вызывать бессонницу, нервозность, тахикардию и повышение артериального давления, особенно у детей и пожилых людей.

Наиболее мощные средства, используемые при обострениях сезонного, круглогодичного и вазомоторного ринита – сильнодействующие глюкокортикоиды для местного применения.

При местном применении глюкокортикоиды, обладая высокой эффективностью, вызывают существенно меньше побочных эффектов, чем при приеме внутрь.

Их высокая эффективность обусловлена их выраженным противовоспалительным действием и эффективным влиянием на все этапы патогенеза болезни. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию ими медиаторов аллергии, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса – в слизистой носа, ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов, подавляют экспрессию молекул адгезии.

Современные назальные кортикостероиды имеют незначительный системный эффект, обусловленный их низкой системной биодоступностью, связанной с минимальной абсорбцией из желудочно-кишеч-

ного тракта и практически полной трансформацией в неактивные метаболиты при первом пассаже через печень. У флутиказона пропионата биодоступность составляет 1–2%, а у мометазона фууроата – всего 0,1%, поэтому эти препараты могут длительно (в течение нескольких лет) использоваться в качестве базисной терапии персистирующего аллергического ринита при очень незначительном риске развития системных побочных эффектов угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У больных, получавших одновременно интраназальные и ингаляционные формы кортикостероидов, следует учитывать суммарную их дозу, чтобы избежать развития нежелательных побочных эффектов.

Глюкокортикоиды при их применении характеризуются довольно медленным началом действия (через 12 ч.), а их максимальная эффективность развивается в течение нескольких (5–7) дней при использовании 1–2 раза в сутки. Выраженный отек слизистой препятствует проникновению инсуфлируемого препарата во все отделы полости носа и, соответственно, снижает эффективность лечения, поэтому предварительно требуется назначение сосудосуживающих средств, применение которых должно увеличить проникающую способность препаратов.

Десенсибилизирующая терапия. Определенную роль в лечении аллергического ринита играет десенсибилизация, основанная на регулярном п/к введении возрастающих доз аллергена. Контролируемые испытания показали, что десенсибилизация экстрактами аллергенов амброзии, злаков, микроклещей и эпидермиса кошек устраняет симптомы аллергического ринита или делает их менее выраженными. Продолжительность курса десенсибилизации обычно составляет 3–5 лет. Показанием к его прекращению служит частичная или полная ремиссия, сохраняющаяся не менее 2 лет, несмотря на контакты с аллергеном. Обычно экстракты аллергенов вводят 1 раз в 1–2 нед.,

постепенно повышая дозу до поддерживающей, с увеличением которой возрастает эффективность десенсибилизации.

Аллерген-специфическая иммунотерапия представляет собой единственный метод лечения АР, позволяющий воздействовать на все патогенетически значимые звенья иммунитета и обеспечивающий достижение стойкого клинического эффекта терапии.

Местно применяются сосудосуживающие средства (назол, тизин, фармазолин, виброцил, нафтизин, галазолин, ментол), которые могут уменьшать отечность слизистой носа, выделения из носа, но не влияют на патогенетические механизмы аллергического воспаления. Поэтому при прекращении их приема клинические проявления аллергического ринита могут возобновиться.

Антихолинэргический препарат ипратропиума бромид уменьшает количество выделений из носа при АР и ВР, но в России не представлена интраназальная форма этого препарата.

К стабилизаторам мембран тучных клеток относят препараты кромоглициевой кислоты (кромогликат натрия). По эффективности они значительно уступают другим группам лекарственных средств, в связи с чем показаны для лечения легких форм интермиттирующего аллергического ринита у детей и применяются только местно в виде назального спрея и глазных капель. У больных сезонным аллергическим ринитом их прием следует начинать не позднее чем за 2 недели до начала цветения причинных растений. В связи с кратковременным эффектом, препараты кромоглициевой кислоты назначают 4 раза в сутки.

В документе ARIA (2001, 2007 гг.) рекомендуется следующее медикаментозное лечение АР, в зависимости от его формы и степени тяжести:

Интермиттирующий ринит легкого течения:

- пероральные антигистаминные препараты или
- топические антигистаминные препараты и/или

- деконгестанты или
- антилейкотриеновые препараты.

Интермиттирующий ринит среднетяжелого течения и персистирующий ринит легкого течения:

- пероральные антигистаминные препараты или
- топические антигистаминные препараты и/или
- деконгестанты или
- интраназальные кортикостероиды или
- антилейкотриеновые препараты (кромоны).

Персистирующий ринит среднетяжелого и тяжелого течения:

- интраназальные кортикостероиды (первая линия терапии)
- интраназальные кортикостероиды в сочетании с деконгестантами при выраженном отеке
- интраназальные кортикостероиды в сочетании с пероральными антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами при выраженном зуде, чихании и других проявлениях аллергии.

Для всех пациентов, страдающих аллергическим ринитом, должна быть рассмотрена возможность проведения специфической иммунотерапии.

В настоящее время большое внимание уделяется профилактике возникновения аллергического ринита. В будущем, вероятно, наибольшие успехи будут связаны с модулированием продукции/функции цитокинов. К ним относятся:

- ингибирование специфических провоспалительных цитокинов;
- моноклональные антитела к цитокинам или их рецепторам (например, анти-IL-5);
- растворимые рецепторы к цитокинам (например, рецепторы к IL-4);
- специфические противовоспалительные цитокины;
- общий Th2-ингибитор цитокинов (например, суплатаст);
- изменение баланса Th1/Th2 иммунного ответа при помо-

щи ДНК-вакцинации и иммуностимуляторных последовательностей ДНК;

- циклезонид (новый ингаляционный кортикостероид для лечения бронхиальной астмы с хорошим профилем безопасности) уже сейчас проходит испытания в качестве препарата для интраназального применения при аллергическом рините.

Еще одной потенциальной терапевтической стратегией является подкожная анти-IgE-терапия, которая используется при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме, но, по данным исследований, эффективна и при аллергическом рините.

Хирургическое лечение показано при значительном искривлении носовой перегородки, особенно у больных старше 16 лет. Искривление носовой перегородки той или иной степени выраженности наблюдается примерно у 30% больных круглогодичным аллергическим ринитом.

Профилактика

Элиминация – большинство пациентов с аллергией на аэроаллергены полностью выздоравливают после устранения контакта с аллергеном.

Кондиционирование воздуха и ограниченное пребывание вне помещений в течение периода цветения весьма эффективно у пациентов с пыльцевой аллергией.

Обучение пациентов, сенситизированных к аллергенам клещей домашней пыли, оптимальным методам поддержания чистоты в доме и устранения этого аллергена.

Необходимо ограничить контакт с животными.

Следует избегать воздействия раздражителей окружающей среды, например, курения, как активного, так и пассивного.

Использование специальных противоаллергических покрытий, особенно на матрацах и подушках. ■

Список литературы находится в редакции

Аспекты эффективности антибиотиков



С.В. Яковлев¹, Е.В. Довгань^{2,3}

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

² Смоленская областная клиническая больница, г. Смоленск

³ Институт клинической фармакологии

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

Результаты исследований

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

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

По данным обзора, подготовленного в рамках Cochrane Collaboration [4] и основанного на анализе результатов шести исследований с включением 4331 ребенка с тяжелой пневмонией без гипоксемии, не было выявлено различий при сравнении групп детей, получавших антибиотики per os (амоксициллин или ко-тримоксазол), и групп детей, получавших пенициллин парентерально, по таким параметрам, как неэффективность терапии (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,56–1,24),

частота госпитализации (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,38–3,34) и частота рецидивов инфекции (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,34–4,82).

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

Эффективность антибиотиков для приема внутрь показана и при лечении ряда социально значимых заболеваний. Так, при проведении P. Plourde и соавт. открытого проспективного исследования [6] по сравнительной оценке эффективности цефиксима (400 мг внутрь 1 раз в день) и цефтриаксона (250 мг внутримышечно 1 раз в

день) при неосложненной гонорее у 184 мужчин и женщин микробиологическая эффективность цефиксима составила 98% (118/121), а цефтриаксона – 100% (63/63). Терапия цефиксимом обеспечивала эрадикацию всех штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, имеющих плазмиды, обуславливающие устойчивость к тетрациклину 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 проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что эффективность АМП при приеме внутрь в определенных клинических ситуациях сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

Современные лекарственные формы антибиотиков

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

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

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

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

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

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

Авторы исследования сделали вывод, что диспергируемые таблетки Солютаб, принятые целиком или в растворенном виде, характеризуются более полной и быстрой абсорбцией по сравнению с твердой лекарственной формой – капсулами. Учитывая существенно более высокие концентрации амоксициллина в крови при приеме диспергируемых таблеток по сравнению с капсулами, можно ожидать более высокую клиническую эффективность при использовании данной инновационной лекарственной формы [11, 12].

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

Это исследование не только подтвердило биоэквивалентность

произведенного по технологии Солютаб антибиотика препарату сравнения, но и продемонстрировало важное преимущество первого: концентрация клавулановой кислоты в плазме крови была подтверждена значительно меньшим индивидуальным 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 -лактамазопродуцирующими микроорганизмами [13].

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

Данное утверждение справедливо и для джозамицина – представителя группы макролидов. Джозамицин доступен в двух формах: таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток. После приема внутрь джозамицин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальные его концентрации в сыворотке обнаруживаются приблизительно через 1 ч. [14].

Разные лекарственные формы демонстрируют биоэквивалентность между собой [15]. В ряде исследований, в том числе масштабных (с участием нескольких тысяч пациентов с инфекциями дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, урогенитальными, стоматологическими



- биодоступность амоксициллина 93%
- диспергируемые таблетки Сольютаб - можно проглотить целиком или приготовить суспензию

ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

АМОКСИЦИЛЛИН

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки диспергируемые 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1 000 мг. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противомикробные препараты для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты. Пенициллины широкого спектра действия. Амоксициллин. Код АТХ J01CA04. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инфекции органов дыхания; инфекции органов мочеполовой системы; инфекции органов желудочно-кишечного тракта; инфекции кожи и мягких тканей. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат применяют внутрь до или после приема пищи. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также можно развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл) с приятным фруктовым вкусом. **Взрослым и детям старше 9 лет** назначают по 500 - 750 мг 2 раза/сут или по 375 (полторы таблетки по 250 мг) - 500 мг 3 раза/сут. Минимальная разовая доза 375 мг (полторы таблетки по 250 мг), максимальная суточная 1 500 мг. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях и инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена: взрослым назначают по 750 мг - 1 г 3 раза/сут, минимальная разовая доза 750 мг, максимальная суточная 3 000 мг. **Детям от 3 до 9 лет** назначают по 375 мг (полторы таблетки по 250 мг) 2 раза/сут или по 250 мг 3 раза/сут. Минимальная разовая доза 250 мг, максимальная суточная 750 мг. **Детям в возрасте от 1 до 3 лет** назначают по 250 мг 2 раза/сут или по 125 мг 3 раза/сут. Минимальная разовая доза 125 мг, максимальная суточная 500 мг. Суточная доза препарата для детей составляет 30-60 мг/кг/сут., разделенная на 2-3 приема. Минимальная разовая доза 10 мг/кг, максимальная суточная 60 мг/кг. При лечении тяжелых инфекций и таких заболеваниях, как, острый средний отит, предпочтителен трехкратный прием. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях и инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена: **детям** 60 мг/кг/сут., разделенные на 3 приема, минимальная разовая доза 20 мг/кг, максимальная суточная 60 мг/кг. При острой неосложненной гонорее назначают 3 г препарата в 1 прием в сочетании с 1 г пробенецида. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Часто: аллергические кожные реакции (макулопапулезная сыпь). Редко: изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, анальный зуд, мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), псевдомембранозный и геморрагический колиты. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к препарату и другим бета-лактамам антибиотикам, инфекционный мононуклеоз и лимфолейкоз. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Пробенецид, фенилбутазон, оксифенбутазон и, в меньшей степени, ацетилсалициловая кислота, индометацин и сульфинпразол подавляют тубулярную секрецию пенициллинов, удлиняя период полувыведения из плазмы и повышая уровень в плазме. Амоксициллин применяется в терапии в сочетании с пробенецидом. Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин) при одновременном приеме оказывают синергидное действие. Возможен антагонизм при приеме с некоторыми бактериостатическими препаратами (например, тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол, сульфаниламиды). Одновременный прием с эстрогенсодержащими оральными контрацептивами может приводить к снижению их эффективности и повышению риска развития ациклических кровотечений. Одновременное назначение с аллопуринолом увеличивает частоту кожных реакций. **Применение в педиатрии:** Не рекомендуется применение у детей до 1 года. Детям до 9 лет не рекомендуется применять дозировку Флемоксина Сольютаб® 500 мг и 1000 мг. **Беременность и период лактации:** Применение при беременности возможно после врачебной оценки риска/пользы от лечения. В небольших количествах препарат выделяется с грудным молоком, что может привести к развитию явлений сенсибилизации у ребенка. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Астеллас-Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 BE, Лейден, Нидерланды.

АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРА): Представительство Компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, ПОЦ «Нурлы Тау» здание 4В, офис 20. Тел.: +7 (727) 311 1390. Факс: +7 (727) 311 1389.

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

PK-ЛС-5№005034 от 24.09.2012 до 24.09.2017; PK-ЛС-5№005052 от 24.09.2012 до 24.09.2017; PK-ЛС-5№005033 от 24.09.2012 до 24.09.2017; PK-ЛС-5№005032 от 24.09.2012 до 24.09.2017

инфекциями, а также при пост-травматических 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. Rimo 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-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 31 (1): 51–62.
4. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children (review). *The Cochrane Library* 2013; 6: 1–195; <http://www.thecochranelibrary.com>.
5. Halperin J.J., Shapiro E.D., Logigian E. et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standard Subcommittee of the Am Acad Neurology. *Neurology* 2001; 69 (1): 91–102.
6. Plourde P.J., Tyndall M., Agoki E. et al. Single-dose cefixime versus single-dose ceftriaxone in the treatment of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection. *J Infect Dis* 1992; 166 (4): 919–22.
7. Portilla I., Lutz B., Montalvo M., Mogabgab W.J. Oral cefixime versus intramuscular ceftriaxone in patients with uncomplicated gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (2): 94–8.
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под. ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2014.
9. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции*. – 2006; 3: 51–60.
10. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. 01.01.2014.
11. Cortvriendt W.R. et al. Bioavailability study of new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittel for schung* 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/clavulanic acid versus the tablet. *Int. J Clin Pharm Ther* 2001; 39 (2): 15–82.
14. Bergan T., Tolas P., Oydvin B. Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin. *Pharmacology* 1912; 8: 336–43.
15. Van Hoogdalem E.J., Terpstra I.J., Krauwinkel W.J. et al. Multiple dose bioequivalence study with josamycin propionate, a drug with highly variable kinetics, in healthy volunteers. *Int. J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34 (5): 202–1.
16. Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? *Antibiotika monitor* 2004; 4. http://www.antibiotika-monitor.at/4_04/4_04_1/btm.

Применение антигистаминных препаратов в лечении вирусных инфекций у детей



О.А. Митковская

Кафедра аллергологии и иммунологии ИПК ASYL CLINIC, г. Алматы

В последние годы в республиках СНГ отмечается рост количества заболеваний детского населения: вирусные и инфекционные, хронические заболевания, аллергические и аутоиммунные нозологии.

Одна из основных проблем периода детства – инфекционно-воспалительные заболевания, в частности респираторные инфекции. Это связано с незрелостью иммунной защиты у детей – «взрослую конфигурацию» иммунная система приобретает только в возрасте 7–10 лет. До этого времени дети составляют группу высокого риска в отношении инфекционных заболеваний.

У них может быть нарушена элиминация чужеродных антигенов любого происхождения, повышена заболеваемость и может развиваться торпидность к проводимой терапии.

С учетом того, что ЧБД – это не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, актуальной является и проблема учета типичных изменений в иммунной системе в отношении как соблюдения графика вакцинаций, так и проведения иммуноотропных лечебных и профилактических мероприятий у ЧБД.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми частыми заболеваниями как у детей, так и у взрослых, но наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. Удельный вес **часто болеющих детей (ЧБД)** среди всех детей может составлять от 15 до 50%, что зависит от возраста, эпидемиологических и социальных [1] условий.

Необходимо отметить, что в период развития иммунная система у ребенка может проявляться в различных вариантах иммунной недостаточности. Частые атаки вирусов и бактерий приводят к нарушению компенсаторно-адаптационных механизмов и сниже-

нию иммунорезистентности, что приводит к следующему – новому этапу развития защиты Т- и В-звеньев иммунной системы – аллергический механизм «гиперзащитная реакция» [2, 3, 4]. У таких детей иммунный ответ чаще идет по Th2-типу: недостаточно выделяется интерферон- γ и интерлейкин-2, усилен синтез IgE и снижен IgG-антительный ответ. Это способствует формированию более кратковременной иммунной защиты и, как следствие, большей респираторной заболеваемости у детей, тем более у детей с аллергическими заболеваниями в анамнезе, либо аллергонаследственность. В результате «замкнутый круг»: вирусная инфекция–аллергические проявления–вирус инфекция [5, 6].

Основными возбудителями вирусной инфекции в 35–55% случаев являются риновирусы, вирусы гриппа (5–15%), парагриппа, аденовирусы, риносинцитиальные и прочие вирусы (всего \approx 200 серотипов). Участие возбудителя в лимфатической ткани носоглотки

усиливает воздействие на весь респираторный тракт, вызывая повышение в тканях концентрации медиаторов воспаления: брадикинина, интерлейкинов, простагландинов и гистамина (опосредует каскад патологических реакций, подобный аллергическому каскаду) [7, 8, 9].

Уже с 2000 года ведется дискуссия о необходимости включения антигистаминных препаратов в комплекс терапии ОРВИ, гриппа.

Проведенный в 2003 г. мета-анализ по изучению клинической эффективности антигистаминных средств для лечения ОРВИ, включавший данные 22 рандомизированных клинических исследований, в которых антигистаминные ЛС выступали в качестве монотерапии, и 13 испытаний, в которых антигистаминные, комбинируя с деконгестантами (общее количество участников – 8930 человек, включая детей разного возраста и взрослых), показал, что использование антигистаминных ЛС в комплексной терапии ОРВИ имеет клиническую эффективность,

проявляющуюся улучшением носового дыхания, уменьшением ринореи и чихания. Однако у детей младшего возраста клиническая эффективность антигистаминных лекарственных средств не доказана, не подтверждена клиническая эффективность при монотерапии антигистаминными ЛС ОРВИ у детей различного возраста [10].

Результаты исследований польских авторов, проведенных в 2006 г. у 9640 больных ОРВИ, включая детей и взрослых, показали, что назначение цетиризина в комплексной терапии имело клиническую эффективность, проявляющуюся в уменьшении выраженности и продолжительности клинических симптомов ларингита, синусита, бронхита, тонзиллита, ринита. Особенно высокой она была у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом [11].

Выполненный в 2008 г. мета-анализ данных по изучению эффективности антигистаминных ЛС для лечения длительного кашля у 793 детей продемонстрировал их клиническую эффективность, проявляющуюся в уменьшении продолжительности кашля [12].

В настоящее время широкое применение получили комбинированные противопродудные препараты, в состав которых входят жаропонижающие (чаще парацетамол), противокашлевые (преимущественно муколитики), отхаркивающие (главным образом гвайфенезин) и антигистаминные (чаще цетиризин).

Вспомним методику терапии вирусной инфекции еще в 20 веке. Тогда назначали аскорбиновую кислоту, обильное питье и антигриппин! В состав антигриппина входит жаропонижающий препарат + антигистаминный препарат. Таким образом, еще в то время использовали антигистаминный препарат в лечение ОРВИ и гриппа. Результативность такой терапии себя оправдала, мы также продолжаем назначать антигриппин.

Давайте проанализируем лечение детей, которое мы проводили весной (март, апрель 2016 года). Дети – 8 человек, средний возраст 5 лет, среди них – 4 мальчика, 4 – девочки. Отмечались основные жалобы на повышение температуры до 38–39°C, заложенность носа, ринорею, кашель. Мы анализировали общий анализ крови (в день обращения): количество лейкоцитов оставалось в пределах нормы, но отмечено повышение сегментов, нейтрофилов, эозинофилов (как подтверждение работы защитной функции детского организма против вирусной инфекции + аллергический механизм). Для лечения мы назначали антипиретик – парацетамол при повышении температуры выше 38°C. Парлазин (цетиризин, ЭГИС) – 10 капель в день и при необходимости деконгестанты (детские капли). Повторный анализ крови через 3 дня у 7 детей показал нормализацию показателей. Клинические показатели улучшались: не было жалоб на ринорею и заложенность носа, кашель проявлялся единично. Только у одного ребенка – это мальчик, 4 лет – клиническое состояние практически не отметило улучшений, а по анализу крови измененные показатели снизились, но не до уровня нормальных показателей. В его лечение добавлены деконгестанты, противовирусный препарат и бронхолитик для предупреждения обструкции. К нам обращались многие дети, но мы остановились на тех случаях, где более понятно участие аллергических клинических проявлений и целесообразно назначение антигистаминного препарата. При вирусных заболеваниях у детей дошкольного возраста отмечается БОС (бронхообструктивный синдром) – у 65%, поэтому в лечение добавляется бронхолитическое средство + ингаляционный ГКС. Мы остановились на тех клинических проявлениях вирусных инфекций у детей, когда достаточно было назначить Парлазин капли параллельно с

жаропонижающим препаратом, было приостановлено прогрессирование вирусного механизма и аллергического процесса.

Научно-клинические исследования, проведенные в разных странах, привели к следующему заключению: одним из наиболее эффективных и безопасных антигистаминных препаратов последнего поколения является цетиризин. Цетиризин обладает двойным действием (антигистаминным и противовоспалительным), что предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает противозудное и противовоспалительное действие, уменьшает заложенность носа, предупреждает бронхообструкцию. Начало эффекта наступает уже через полчаса и продолжается более суток. Применять цетиризин можно длительно, при необходимости – несколько месяцев. Цетиризин практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкости бронхиального секрета [13]. Антигистаминные препараты воздействуют напрямую на активность воспалительно-аллергического каскада, снижая вероятность развития аллергических симптомов на фоне лечения вирусной инфекции, гриппа [14]. В нашей клинической практике мы часто используем Парлазин (цетиризин, ЭГИС). Данный препарат на рынке представлен в виде капель и таблетированной формы. В клинике Парлазин себя полностью зарекомендовал как эффективный и безопасный препарат для лечения аллергических заболеваний любой локализации у детей. Капельная форма выпуска Парлазина очень удобна для дозирования детям.

Возможность длительного приема Парлазина (цетиризин, ЭГИС) у детей, склонных к аллергии и часто болеющих ОРВИ, дает возможность не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чихание, ринорея), но и глобально уменьшать отечно-воспалительные реакции со стороны лимфо-

Парлазин®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 16.10.2014 г. №676

Торговое название

Парлазин®

Международное непатентованное название

Цетиризин

Лекарственная форма

Капли для приема внутрь, 10 мг/мл

Состав

20 мл раствора содержит
активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 200 мг,
вспомогательные вещества: глицерин 85%, пропиленгликоль,
натрия сахаринат, натрия ацетата тригидрат, метилпарагидроксибензоат, пропиленпарагидроксибензоат, кислота уксусная ледяная, вода очищенная.

Описание

Бесцветная сладкая жидкость без осадка, со слабым характерным запахом кислоты уксусной.

Фармакотерапевтическая группа

Антигистаминные препараты системного действия. Производные пиперазина. Цетиризин.
Код АТХ R06AE07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Равновесная максимальная концентрация составляет примерно 300 нг/мл и достигается в течение 1,0±0,5 часа. Цетиризин в дозе 10 мг/день при повторной дозировке в течение 10 дней не аккумулировался. У добровольцев фармакокинетические параметры (C_{max} и АУС) и распределение имеют унимодалный характер. Пища не влияет на степень всасывания, хотя скорость всасывания понижается. Степень биодоступности сходна при использовании цетиризина в форме раствора, капсул или таблеток. Кажущийся объем распределения составляет 0,50 л/кг. Связывание цетиризина с белками плазмы крови 93±0,3%. Цетиризин не влияет на связывание варфарина с белками плазмы. Цетиризин не подвергается выраженному предсистемному метаболизму.

Около 2/3 дозы выводится в неизменной форме с мочой. Период полувыведения составляет около 10 часов. Цетиризин имеет линейную кинетику в диапазоне доз от 5 до 60 мг.

Пациенты пожилого возраста

У 16 испытуемых пациентов пожилого возраста после однократного приема внутрь дозы цетиризина 10 мг время полувыведения повысилось примерно на 50%, а клиренс был снижен на 40%, по сравнению с лицами не пожилого возраста. Снижение клиренса цетиризина у лиц пожилого возраста вероятно связан с ухудшением почечной функции.

Дети

Период полувыведения цетиризина составляет около 6 часов у детей в возрасте от 6 до 12 лет; в возрасте от 2 до 6 лет – 5 часов; в возрасте от 6 месяцев до 2 лет около 3,1 часа.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой почечной недостаточностью (КК >40 мл/мин.) фармакокинетика препарата была сходна с фармакокинетикой здоровых добровольцев. При умеренной почечной недостаточности, по сравнению со здоровыми добровольцами, период полувыведения увеличивается в 3 раза, а клиренс понижался на 70%.

По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов на гемодиализе (КК <7 мл/мин.) после однократного приема дозы цетиризина 10 мг период полувыведения повышался в 3 раза, а клиренс понижался на 70%. Цетиризин плохо удаляется с помощью гемодиализа. При умеренном-тяжелом нарушении функции почек необходима коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с хроническим нарушением функции печени (гепатоцеллюлярный, холестатический или билиарный цирроз), полу-

чавших однократную дозу 10 мг или 20 мг цетиризина период полувыведения увеличивался на 50%, а клиренс уменьшался на 40%, по сравнению со здоровыми лицами.

Изменение дозы необходимо только у пациентов с одновременным нарушением функции печени и почек.

Фармакодинамика

Цетиризин – метаболит гидроксизина, является избирательным антагонистом периферических H_1 -гистаминовых рецепторов. В экспериментах по связыванию с рецепторами в условиях *in vivo* не выявлено измеряемого сродства препарата к рецепторам, отличающимся от H_1 . Кроме анти- H_1 эффекта, цетиризин также обладает противоаллергической активностью: в дозе 10 мг при приеме 1 или 2 раза в сутки он ингибирует миграцию эозинофилов в поздней фазе в коже и конъюнктиве у лиц, страдающих атопией, после провокационной пробы с аллергеном. Исследования на здоровых добровольцах показали, что цетиризин в дозе 5 и 10 мг сильно ингибирует тройной ответ (кожную реакцию по типу «цветения»), вызванный очень высокими концентрациями гистамина в коже, однако корреляция с эффективностью не установлена.

Показания к применению

- сезонный и круглогодичный аллергический ринит и конъюнктивит
- хроническая идиопатическая крапивница

Способ применения и дозы

Взрослые и подростки старше 12 лет: рекомендуемая доза – 10 мг один раз в сутки (20 капель), предпочтительно на ночь. Максимальная суточная и максимальная разовая доза – 10 мг (20 капель).

Дети в возрасте 6–12 лет: рекомендуемая доза – по 5 мг (10 капель) два раза в сутки утром и вечером.

Дети в возрасте 2–6 лет: рекомендуемая доза 5 мг (10 капель в день). Эту дозу можно также разделить на два приема по 2,5 мг (по 5 капель утром и вечером).

Дети в возрасте 1 год–2 года: 2,5 мг 2 раза в сутки (5 капель). Максимальная разовая доза 2,5 мг (5 капель) и максимальная суточная доза – 5 мг (10 капель).

Пациенты пожилого возраста

При нормальной функции почек возраст не является причиной для уменьшения дозы.

Пациентам с почечной недостаточностью назначают половину рекомендуемой дозы.

Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента.

Пациентам с нарушением функции почек среднетяжелой степени периодичность введения следует устанавливать индивидуально в соответствии с функцией почек. В приведенной ниже таблице указаны необходимые изменения дозы. Для использования этой таблицы следует оценить клиренс креатинина у пациента (Cl_{cr}) в мл/мин. После определения уровня креатинина сыворотки крови (мг/дл) значение Cl_{cr} (мл/мин.) можно оценить по следующей формуле:

Для мужчин:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{концентрация креатинина (мг/дл)}}$$

Для женщин: полученное значение $\times 0,85$

Коррекция дозы у пациентов с заболеваниями почек:

Группа	Клиренс креатинина	Доза и частота приема
Нормальная функция почек	≥ 80	10 мг 1 раз в день
Умеренное нарушение функции почек	50–79	10 мг 1 раз в день
Нарушение функции почек средней степени	30–49	5 мг 1 раз в день
Тяжелое нарушение функции почек	< 30	5 мг 1 раз в 2 дня
Почечная недостаточность, диализ	≤ 10	Противопоказано

Детям с нарушениями функции почек дозу следует подбирать индивидуально, с учетом почечного клиренса, а также возраста и массы тела пациента.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам, имеющим только нарушения функции печени, нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с нарушениями функции печени и почек

Рекомендуется коррекция дозы.

Побочные действия

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

- седативный эффект зависящий от дозы
- чувство усталости
- головная боль, головокружение

Нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$)

- возбуждение
- парестезия
- диарея
- зуд, сыпь
- астения, плохое самочувствие

Редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)

- повышенная чувствительность
- агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, бессонница
- судороги, нарушения движений
- тахикардия
- изменения функции печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -ГТ и билирубина)
- крапивница
- отеки
- увеличение массы тела

Очень редко ($< 1/10,000$)

- тромбоцитопения
- анафилактический шок
- тик
- нарушение вкуса, синкопе (обморок), тремор, дистония, дискинезия
- ангионевротический отек, фиксированная токсидермия (реакция, возникающая на одном и том же месте)
- нарушение зрительной аккомодации, нечеткость зрения, окулогирный синдром
- дизурия, энурез

Частота неизвестна

- повышенный аппетит, амнезия, нарушение памяти, головокружение, задержка мочи, суицидальные мысли

Противопоказания

- гиперчувствительность к цетиризину или другим компонентам препарата
- тяжелое нарушение функции почек, если клиренс креатинина < 10 мл/мин.
- детский возраст до 1 года
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Фармакокинетические исследования взаимодействия цетиризина и псевдоэфедрина, антипирина, циметидина, кетоконазола, эритромицина, азитромицина глипизиды, диазепам не выявили никаких доказательств неблагоприятных фармакодинамических взаимодействий.

В нескольких исследованиях доз теофиллина (400 мг один раз в сутки) и цетиризина, наблюдалось небольшое (16%) снижение клиренса цетиризина, в то время как расположение теофиллина не было изменено при одновременном назначении цетиризина. При одновременном назначении цетиризина с макролидами (например, азитромицином, эритромицином) или кетоконазолом не привело к клинически значимым изменениям ЭКГ.

При исследовании нескольких доз ритонавира (600 мг дважды в сутки) и цетиризина (10 мг в день) было выявлено, что степень воздействия цетиризина была увеличена примерно на 40%, а расположение ритонавира было слегка изменено (-11%) в дополнение к сопутствующему приему цетиризина. Цетиризин ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина натрия. Азеластин, алпразолам, бупренорфин, галоперидол, гидроксизин, диазепам, дроперидол, золпидем, флуразепам, кветиапин, флуфеназин, клозапин, трифлуоперазин, тиоридазин, фенобарбитал, фентанил, темазепам, рisperидон, пропофол, ремифентанил, прометазин, перфеназин, кодеин, лоразепам, оланзапин, оксазепам, мидазолам, хлорпромазин, хлордиазепоксид, эстазолам – усиливает (взаимно) депримиацию и снижение скорости психомоторных реакций.

Метогекситал, кетамин, изофлуран, энфлуран в постнаркозном периоде – усиливает (взаимно) депримиацию и снижение скорости психомоторных реакций. Этанол – усиливает (взаимно) депримиацию и снижение скорости психомоторных реакций, поэтому в период лечения необходимо отказаться от употребления спиртных напитков.

Степень абсорбции цетиризина не уменьшается с приемом пищи, хотя скорость всасывания снижается на 1 час.

Тесты на кожную аллергию подавляются антигистаминами, вымывание их происходит в течение 3 дней, рекомендуется обратиться на это внимание, прежде чем выполнять их.

Прием пищи не уменьшает всасывание цетиризина, хотя скорость всасывания понижается.

Особые указания

Лечение Парлазином следует прекратить за 3 дня до проведения Прик-теста – (аллерготест в виде кожной царапины) с целью предупреждения искажения реакции.

Парлазин следует применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией и лиц с риском развития судорог.

Вспомогательные вещества препарата метил-парагидроксибензоат и пропилен-парагидроксибензоат могут вызвать аллергические реакции замедленного типа.

В терапевтических дозах не наблюдалось клинически выраженного взаимодействия Парлазина с алкоголем (при уровне алкоголя в крови 0,5 г/л). Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении Парлазина с алкоголем.

Применение в педиатрии

Применение препарата Парлазин у детей младше 1 года не рекомендуется.

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

При первом приеме Парлазина следует обратить внимание на возможность развития побочных эффектов (сонливость). Пациентам рекомендуется воздерживаться от вождения автомобиля или управления механическими устройствами до исчезновения побочных эффектов. В дальнейшем при необходимости вождения автотранспорта или при проведении работ, требующих повышенного внимания, пациентам не следует превышать суточную дозу 10 мг.

Передозировка

Симптомы: побочные реакции, зарегистрированные после приема дозы Парлазина в 5 раз превышающей рекомендуемую суточную дозу – спутанность сознания, диарея, головокружение, усталость, плохое самочувствие, мидриаз, зуд, беспокойство, седация. Сонливость, ступор, тахикардия, тремор, задержка мочи.

Лечение: следует вызывать рвоту, а также назначить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специфического антидота не существует. Для удаления препарата из крови гемодиализ не эффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 20 мл во флаконе из коричневого стекла, укупоренный полиэтиленовой пробкой-капельницей и крышкой полипропиленовой с внутренним полиэтиленовым слоем, снабженной специальной защитой от открывания детьми и контролем первого вскрытия. Каждый флакон оклеивают этикеткой самоклеющейся. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Не замораживать!

Хранить в недоступном месте для детей!

Срок хранения

4 года.

Открытый флакон хранить 6 недель.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ЗАО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 Венгрия

Телефон: (36-1) 803-5555, факс: (36-1) 803-5529

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармацевтический Завод ЭГИС», Венгрия

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

Представительство в РК ЗАО «Фармацевтический Завод ЭГИС»

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

Тел.: +7 (727) 247-63-34, +7 (727) 247-63-33,

Факс: +7 (727) 247-61-41

E-mail: egis@egis.kz

идной ткани. Персистирующие инфекции носоглотки и аллергическое воспаление способствуют увеличению аденоидных вегетаций у 70% детей школьного возраста, задерживая их возрастную физиологическую инволюцию [15]. Нужно отметить, что больным для снижения воздействия инфекционного процесса, предотвращения перехода в хроническое воспаление, улучшения носового дыхания, необходим более длительный прием антигистаминных препаратов последнего поколения (в течение 6 месяцев). Эти препараты способны не только контролировать сим-

птоматику ринита, но и уменьшать отечно-воспалительные реакции со стороны лимфоидной ткани. Именно аллергическое воспаление является причиной роста аденоидов, даже рецидивов после аденомэктомии. Учитывая эти данные, длительный прием Парлазина дает возможность правильному развитию местной иммунной защитной системы респираторного тракта (слизистой носоглотки, бронхов) у ребенка.

Заключение

Анализируя результаты клинических исследований и свой прак-

тический опыт применения, мы можем рекомендовать применение Парлазина (цетиризин, ЭГИС) для лечения аллергических заболеваний у детей, а самое главное, использовать в комплексной терапии вирусной инфекции у детей. Более того, выявлено, что Парлазин не обладает кардиотоксическим действием на сердечно-сосудистую систему организма, не вызывает сонливости, не вызывает возникновения психосоматического сбоя в работе человеческого организма. Парлазин прекрасно переносится детьми без возникновения осложнений и зависимости. ■

Список литературы

1. Митковская О.А. Лекция для сайта РИПОВ «Часто болеющие дети – актуальность времени. Методы диагностики и лечения (симптоматическая, иммунотерапия)».
2. Адо А.Д. «Общая аллергология». – М.: Медицина, 1978. – 427 с.
3. Алексеев О.А., Сульдавец А.А. «Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки». Тер. архив. – 1998. (70) II: 39–42.
4. Беклемишев Н.Д. «Т-хелпер 2-ключевая клетка прометазойного иммунитета и реакции аллергии немедленного типа». Иммунология. – 1995. 3: 4–8.
5. Вершигора А.Е. «Основы иммунологии». – Киев: Высшая школа. – 1980. – 503 с.
6. Ciprandi G., Buscaglia S., Pesce G. et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge. J. Allergy Clin. Immunol. – 1995; 95 (2): 612–621.
7. Митковская О.А. «Руководство по аллергологии и иммунологии». – Алматы, 2016. – 278 с.
8. Мошкевич В.С. «Аллергические заболевания верхних дыхательных путей в Казахстане». Докт. дисс. – Москва, 1973.
9. Сепиашвили Р.И. «Функциональная система иммунного гомеостаза». Аллергология и иммунология. – 2003. – 4, №2. – 5–14.
10. Sutter A.I., Lemiengre M., Campbel H., Mackinnon H.F. Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. – 2003; 3: CD001267.
11. Jahnz-Rozyk K. Ceterizine and respiratory tract infections in opinion of Polish doctors. Pol Merkur Lekarski. – 2006; 21: 454–458.
12. Chang A.B., Peake J., McElrea M.S. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children. The Cochrane Library, 2008.
13. Curran M.P., Scott L.J., Perry C.M. Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. Drugs. – 2004; 64 (5): 523–561.
14. Jahnz-Rózyk K. Cetirizine and respiratory tract infections in opinion of Polish doctors. Pol. Merkur. Lekarski. – 2006; 21 (125): 454–458.
15. Полосьянц О.Б. Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике. – Лечащий врач, 2011; 7: 66–68.

Клиническое применение H_1 -антигистаминных препаратов



А.В. Емельянов – д.м.н., профессор
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

В статье рассматривается история создания, вопросы клинической фармакологии и особенности применения H_1 -антигистаминных препаратов. Представлены данные об эффективности и безопасности препаратов I и II поколения у пациентов с различными заболеваниями. Обсуждаются направления дальнейших исследований этих средств.

Ключевые слова: H_1 -антигистаминные препараты, аллергические заболевания.

Введение

Антигистаминные препараты широко используются врачами разных специальностей. Настоящая статья посвящена клиническому применению антигистаминных средств I и II поколения.

Патофизиологическая роль гистамина и механизмы действия антигистаминных препаратов

Гистамин, секретируемый тучными клетками и базофилами, относится к числу основных медиаторов аллергии. Его действие осуществляется через рецепторы четырех типов (табл. 1) [1–3]. Посредством стимуляции H_1 -рецепторов гистамин участвует в развитии практически всех симптомов аллергических заболеваний (аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы, анафилаксии). В центральной нервной системе он выполняет функцию нейротрансмиттера, контролируя процессы сна и пробуждения.

H_1 -рецепторы принадлежат к семейству белков, связанных с G-протеином, который отвечает за проведение сигнала из внеклеточного пространства к внутриклеточным посредникам. Стимуляция H_1 -рецепторов приводит к гидролизу фосфоинозитола, высвобождению арахидоновой кислоты, накоплению Ca^{+2} и цАМФ в клетке.

H_1 -антигистаминные препараты

много лет применяются при лечении аллергических заболеваний [1–5]. История их создания началась в 1910 г., когда британский ученый Dale Henry Hallett открыл гистамин. Первые антигистаминные средства были синтезированы в 1937 г. французскими учеными А. Staub и D. Bouvet, работавшими в Институте Пастера в Париже. Ученые показали, что эти соединения уменьшают выраженность анафилаксии у животных. Однако их использование у больных оказалось невозможным из-за высокой токсичности. В начале 40-х гг. французским ученым Н. Halpern в клиническую практику был введен фенбензамин (Антерган), а затем пириламид (Нео-Антерган), относящиеся к препаратам 1-го поколения. В настоящее время известно более 45 представителей соединений этого класса. В 80-е гг. были синтезированы антигистаминные препараты 2-го поколения (см. ниже).

По химической структуре H_1 -антигистаминные препараты представляют собой азотистые основания, содержащие боковую алифатическую цепь замещенного этиламина. Она необходима для проявления их антигистаминной активности. Эта цепь присоединена к 1 или 2 циклическим или гетероциклическим кольцам (пиридину, пиперидину, пирролиди-

ну, пиперазину, фенотиазину или имидазолу) (AR_1 или AR_2). Последние соединены с этиламином через соединительный атом (X) азота, углерода или кислорода. В отличие от гистамина атом N, входящий в состав боковой группы, является четвертичным и двузамещенным [1–4].

Первые антигистаминные средства были синтезированы в 1937 г. французскими учеными А. Staub и D. Bouvet, работавшими в Институте Пастера в Париже

Структурные особенности H_1 -антигистаминных препаратов:

1. Наличие ароматических или гетероциклических колец и алкильных остатков. Это приводит к липофильности классических антигистаминных средств (в отличие от гистамина и H_2 -блокаторов).
2. Нитрогруппа имеет основные свойства (pH 8,6 или более).
3. Характер соединительного атома (X), в зависимости от которого классические антигистаминные средства принято делить на несколько групп (табл. 2).

Долгое время считалось, что антигистаминные препараты блокируют гистаминовые рецепторы I типа. В последние годы показано, что эти средства стабилизируют H_1 -рецептор в неактивном состоя-

Таблица 1. Характеристика различных гистаминовых рецепторов [3, 4]

Характеристика	H ₁ -рецепторы	H ₂ -рецепторы	H ₃ -рецепторы	H ₄ -рецепторы
Локализация	Представлены широко, включая гладкие мышцы бронхов и пищеварительной системы, сердце, сосуды, головной мозг	Представлены широко, включая слизистую желудка, матки, головной мозг	Преимущественно гистаминергические нейроны	Преимущественно костный мозг и клетки периферической крови
Год описания рецептора/год клонирования его гена	1966/1993	1972/1991	1983/1999	1999/2000
Структура белка	487 аминокислот	359 аминокислот	445 аминокислот	390 аминокислот
Локализация гена	3p25,3p14-21	5q35.3	20q13.33	18q11.2
Эффекты стимуляции	Сокращение гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости Кожный зуд Снижение атриовентрикулярной проводимости Ирритация афферентных волокон блуждающего нерва Стимуляция кашлевых рецепторов Усиление гипотензии Гиперемия Усиление головной боли Стимуляция тахикардии	Усиление сосудистой проницаемости Стимуляция желудочной секреции Повышение сократимости миокарда Расслабление гладких мышц бронхов Усиление секреции слизи Усиление гипотензии Стимуляция тахикардии Усиление головной боли	Предупреждение избыточной вазоконстрикции. Зуд (без участия тучных клеток)	Дифференцировка миелобластов и промиелоцитов
Участие в развитии аллергического воспаления и регуляции иммунитета	Повышение высвобождения гистамина и других медиаторов, повышение экспрессии адгезивных молекул, хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, активация антиген-презентирующих клеток, ко-стимуляция В-лимфоцитов, индукция Th1-иммунитета, повышение продукции ИНФγ, торможение гуморального иммунитета и продукции IgE	Торможение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, индукция ИЛ-10, торможение продукции ИЛ-12, высвобождение гистамина из базофилов, активация гуморального и подавление клеточного иммунитета, торможение Th2-клеток и цитокинов, непрямая роль в развитии аллергии, аутоиммунных реакций, опухолевых заболеваний, реакциях отторжения трансплантата	Возможная роль в развитии нейрогенного воспаления, провоспалительная активность, повышение антиген-презентирующей активности	Повышение концентрации цитохольного кальция, хемотаксиса эозинофилов, продукции ИЛ-16
Функция в центральной нервной системе	Регуляция сна и пробуждения, терморегуляция, регуляция эмоций, когнитивных функций (память, способность к обучению)	Нейроэндокринная регуляция	Пресинаптические рецепторы, снижение продукции гистамина, серотонина, допамина, норадреналина и ацетилхолина	Не определена
Используемые антагонисты («обратные агонисты»)	>45 препаратов I и II поколения	Циметидин, фамотидин, ранитидин и др.	В процессе клинических исследований	В процессе клинических исследований

нии [3–5]. Поэтому их правильнее называть обратными агонистами (рис. 1).

H₁-антигистаминные средства обладают противовоспалительной активностью за счет действия на внутриклеточный фактор транскрипции (ядерный фактор κB), что приводит к подавлению презентации антигенов, экспрессии адгезивных молекул, хемотаксиса клеток, секреции провоспалительных цитокинов. Эти препараты, блокируя Ca-каналы и уменьшая его внутриклеточную концентрацию, тормозят выделение медиаторов из тучных клеток (противоаллергическое действие) (рис. 2) [3].

Классификация H₁-антигистаминных препаратов

В зависимости от проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и наличия седативного эффекта H₁-антигистаминные средства делятся на препараты I и II поколения [6–8]. Первые хорошо проникают через ГЭБ и действуют на центральные H₁-рецепторы, локализирующиеся на постсинаптической мембране гистаминергических нейронов. Эти соединения оказывают седативное действие и подавляют когнитивные функции ЦНС (память, внимание, координацию движения, способность к обучению

и др.). Поэтому их также называют седативными, или классическими, H₁-антигистаминными средствами.

Препараты II поколения плохо проникают через ГЭБ. Их также называют неседативными (современными), т.к. они не обладают влиянием на когнитивные функции и не оказывают седативного действия.

Вторая классификация предусматривает выделение нескольких групп H₁-антигистаминных средств в зависимости от их химической структуры (табл. 2).

H₁-антигистаминные препараты первого поколения

Используются в клинической практике более 70 лет. Они появились до того времени, когда были сформулированы правила качественной клинической практики и требования к регистрации лекарственных средств. Поэтому в настоящее время существует мало сведений об их свойствах (фармакокинетике и фармакодинамике у здоровых и больных, взрослых, детей и младенцев), а также данных клинических исследований.

Химические и некоторые коммерческие названия H₁-антигистаминных препаратов I поколения приведены в таблице 3. Они обладают рядом недостатков, которые ограничивают их применение в клинической практике:

1. Седативным и снотворным

действием за счет липофильности, хорошего проникновения через гематоэнцефалический барьер и блокады более 70% центральных рецепторов гистамина. Эти эффекты проявляются при использовании минимальных доз, потенцируются алкоголем и психотропными средствами. Сон, вызываемый анти-H₁ I поколения, не является физиологическим.

2. Отрицательным влиянием на когнитивные функции. Эти препараты вызывают нарушение концентрации внимания, координации движений и способности к обучению. Поэтому их использование ограничено у больных определенных профессий (водители, операторы, летчики, диспетчеры и т.д.). Подавление когнитивных функций у пациентов может развиваться при отсутствии седативного эффекта или сочетаться с ним.

3. Неселективностью действия. Помимо действия на H₁-рецепторы, эти соединения блокируют и другие рецепторы, в т.ч. и M-холинорецепторы. Их холинолитическая активность проявляется сухостью во рту, дрожью, тахикардией, задержкой мочи, запорами и расстройствами аккомодации. У больных бронхиальной астмой они увеличивают вязкость мокроты, что способствует прогрессированию бронхиальной об-

Таблица 2. Классификация H₁-антигистаминных препаратов по химической структуре [3, 4]

Классы	I поколение	II поколение
Алкиламины	Хлорфенирамин, бромфенирамин, фенирамин, диметинден, трипролидин	Акривастин
Пиперазины	Гидрокизин, оксатомид, буклизин, циклизин	Цетиризин, левоцетиризин
Пиперидины	Кетотифен, дифенилспиралин, ципрогептадин, азатадин	Дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, эбастин, биластин, алкафтадин, мизоластин, рупатадин, терфенадин*, астемизол*
Этаноламины	Дифенгидрамин, клемастин, карбиноксамин и др.	–
Этилендиамины	Антазолин, пириламид, хлоропирамин	–
Фенотиазины	Прометазин, меквитазин	–
Хинуклидилы	Квифенадин, секифенадин	–
Другие	Доксепин	Азеластин, эмедастин, эпинастин, олопатадин

Примечание: Доксепин, оказывающий анти-H₁ и анти-H₂ действие, относится к классу трициклических антидепрессантов. * Препараты, использование которых в клинической практике прекращено.

струкции. У пациентов с глаукомой может наблюдаться повышение внутриглазного давления.

4. Гипотензивным эффектом. Он выражен у производных фенотиазина при парентеральном введении за счет блокады α -адренорецепторов. Поэтому Пипольфен (дипразин) нельзя использовать для оказания неотложной помощи при анафилактическом шоке.

5. Стимуляцией аппетита и прибавкой массы тела за счет блокады серотониновых рецепторов.

6. Блокадой ионных каналов кардиомиоцитов (при использовании в высоких дозах), которое проявляется удлинением интервала Q-T и желудочковыми аритмиями. Другими механизмами кардиоваскулярных побочных эффектов являются M-холинолитическая и α -адреноренолитическая активность (см. выше).

7. Необходимостью частого приема (2–3 раза в день) и развитием привыкания к ним при длительном использовании. Эти препараты целесообразно менять каждые 2–3 нед. Механизмы развития тахифилаксии изучены недостаточно. Возможными причинами ее развития является увеличение числа H_1 -рецепторов и активация печеночного метаболизма лекарственных средств. Не исключено также, что снижение эффективности лечения обусловлено несоблюдением больными врачебных назначений. В последние годы появились антигистаминные средства I поколения,

Таблица 3. Антигистаминные препараты I поколения

Классы	Химические названия	Торговые названия
Алкиламины	Диметинден Хлорофенирамин	Фенистил, виброцил Терафлю Лорейн Контак и др.
Пиперазины	Гидроксизин	Атаракс
Пиперидины	Ципрогептадин Кетотифен	Перитол Задитен
Этаноламины	Дифенгидрамин Дименгидринат Клемастин	Димедрол Дедалон Тавегил
Этилендиамины	Хлоропирамин Трипеленамин Антазолин	Супрастин Виосепт Санорин-Аналергин
Фенотиазины	Прометазин Меквитазин	Дипразин, Пипольфен Прималан
Хинуклидилы	Квифенадин Сехифенадин	Фенкарол Бикарфен, Гистафен

которые можно использовать 1 раз в сутки (например, фенистил 24, выпускаемый в капсулах).

Классические антигистаминные препараты выпускаются в таблетках и ампулах.

Несмотря на перечисленные выше недостатки, классические H_1 -блокаторы продолжают использоваться в клинической практике в определенных случаях:

1. Купирование острых аллергических реакций (крапивницы, отека Квинке, анафилактического шока), когда требуется парентеральное введение лекарственных средств.

2. Премедикация перед диагностическими (рентгеноконтраст-

ными и эндоскопическими) исследованиями и хирургическими вмешательствами. В этих случаях применение классических антигистаминных средств во многом основывается на их способности усиливать действие анальгетиков и оказывать противорвотный эффект. Введение этих препаратов показано перед рентгеноконтрастными исследованиями, когда больному осуществляют инфузии высокоосмолярных иод-содержащих средств (верографин, урографин, изопак и др.), вызывающих развитие побочных реакций у 3–14% больных. Последние проявляются зудом и гиперемией кожи, крапивницей, отеком Квинке, отеком

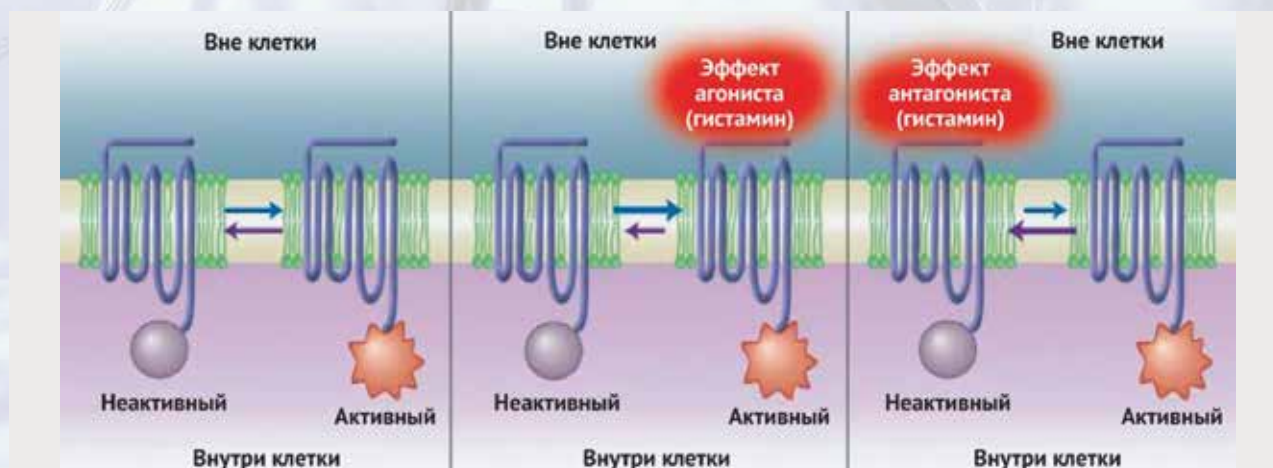


Рисунок 1. Упрощенная модель двух состояний H_1 -рецепторов гистамина [3, 4]

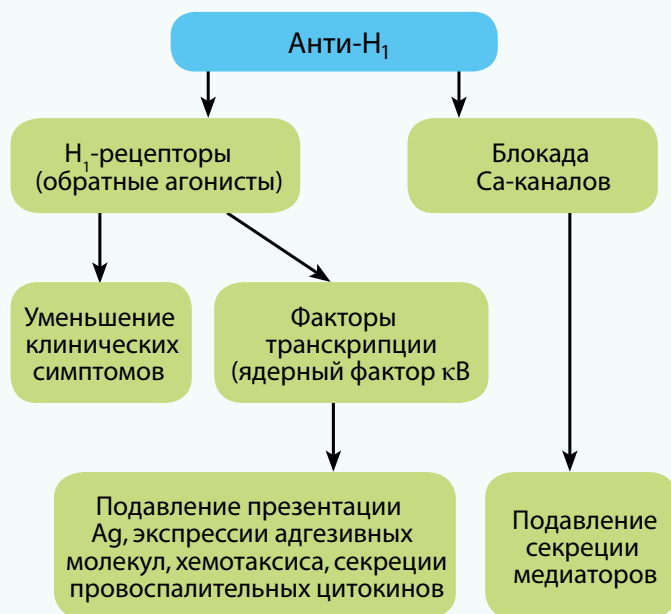


Рисунок 2. Механизмы действия H₁-антигистаминных средств [3]

гортани, бронхоспазмом и анафилактическим шоком. Они обусловлены высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также активацией системы комплемента. Побочные эффекты чаще наблюдаются у пациентов с бронхиальной астмой, ИБС, при приеме β-блокаторов, пожилых, при введении высоких доз рентгеноконтрастных средств.

3. Симптоматическая терапия острых респираторно-вирусных инфекций. При этих заболеваниях используется как местное (например, виброцил в виде капель в нос, назального спрея, геля), так и пероральное назначение H₁-антигистаминных средств I поколения, входящих в состав многих комбинированных препаратов. Они устраняют у больных ринорею, зуд в носу, чихание и способствуют нормализации сна.

4. Вестибулярные расстройства.

5. Рвота (профилактика и лечение) у беременных, в процессе химиотерапии, послеоперационном периоде.

Использование по этим показаниям обусловлено главным образом длительным клиническим опытом применения препаратов I поколения. Результаты клинических исследований, подтверждаю-

щих их эффективность при перечисленных выше заболеваниях, отсутствуют [3].

Многие антигистаминные препараты I поколения являются безрецептурными средствами и продолжают неоправданно широко применяться в клинической практике. В 2010 г. эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии опубликовали документ, в котором суммируются данные о безопасности этих средств [9]:

1. Препараты I поколения отрицательно влияют на сон (фазу быстрого движения глазных яблок), способность к обучению и работоспособность.

2. Их прием связан с дорожно-транспортными, воздушно-транспортными и водно-транспортными происшествиями.

3. Нарушение функции ЦНС наблюдается даже при использовании минимальных доз АГ препаратов I поколения: хлорфинирамин 4 мг, дифенгидрамин 25 мг, прометазин 10 мг, трипролидин 5 мг.

4. Эффект на ЦНС этих средств такой же, как при использовании алкоголя и седативных препаратов (бензодиазепинов и др.), и усиливается при одновременном приеме с ними.

5. Прием препаратов I поколения на ночь не гарантирует

отсутствие их эффекта на ЦНС на следующий день ввиду длительного периода полувыведения. Поэтому нецелесообразно комбинировать прием H₁-антигистаминных средств II (утром) и I поколения (вечером), что часто используется в клинической практике (например, при лечении зудящих дерматозов).

6. Некоторые категории особенно чувствительны к отрицательному эффекту этих средств на ЦНС: женщины, пожилые, люди с небольшой массой тела, нарушением функции печени и почек, предшествующими заболеваниями центральной нервной системы.

7. Толерантность к седативному эффекту и психомоторным эффектам чаще всего не развивается.

8. Передозировка препаратов I поколения может быть причиной смерти новорожденных и детей раннего возраста, суицидов у подростков и взрослых.

9. Высокие дозы некоторых препаратов I поколения обладают кардиотоксичными свойствами.

10. Они не должны отпускаться аптеками без рецепта врача для самостоятельного использования больными.

H₁-антигистаминные препараты II поколения

В настоящее время в клинической практике широко применяются H₁-антигистаминные средства II поколения, которые лишены многих недостатков препаратов I поколения.

Особенности H₁-антигистаминных средств II поколения:

1. Отсутствие седативного эффекта и влияния на когнитивные функции в терапевтических дозах за счет плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер. Это обусловлено их липофобностью, наличием электростатического заряда и удалением из ЦНС транспортными белками (Р-гликопротеином). При приеме внутрь препараты II поколения связываются менее чем с 20% центральных H₁-рецепторов.

2. Селективное связывание с H_1 -рецепторами, отсутствие холинолитической и адренолитической активности.

3. Быстрота начала действия (как правило, через 30 мин. – 1 ч. после приема) за счет хорошего всасывания из желудка и кишечника.

4. Продолжительность действия (до 24 ч.). Она объясняется прочной связью с H_1 -рецепторами. Поэтому большинство этих соединений назначается 1 раз в сутки (за исключением акривастина).

5. Отсутствие привыкания к ним больных при длительном (18 мес.) применении.

Форма выпуска и дозы H_1 -антигистаминных средств II поколения приведены в таблице 4. Показатели их фармакокинетики

(скорость всасывания, период полувыведения, взаимодействия с другими лекарствами) и фармакодинамики (начало и продолжительность действия) приведены в таблице 5. Пик концентрации этих средств в крови достигается через 0,8–3 ч. после приема. Метаболизм варьирует от минимального (у фексофенадина) до выраженного (дезлоратадин, рупатадин). Период выведения у пероральных препаратов составляет от 6 до 27 ч. Возраст пациентов, нарушения функции печени и почек оказывают минимальное влияние на их фармакокинетику. Как правило, антигистаминные препараты II поколения не имеют клинически значимых взаимодействий с пищей, другими лекарствами и растительными соединениями.

Для изучения фармакодинамики использовались исследования подавления кожной реакции на гистамин, провокационные тесты с аллергенами в специальной камере (при аллергическом рините и конъюнктивите). Скорость наступления эффекта варьирует от 0,7 до 2,6 ч. Продолжительность эффекта в большинстве случаев превышает 24 ч. (за исключением акривастина). Остаточное действие антигистаминных средств может продолжаться в течение 1 нед., что важно учитывать при выполнении у больных кожного тестирования.

Особенности использования препаратов I и II поколения у пациентов особых групп (дети, пожилые, беременные и др.) приводятся в таблице 6.

Таблица 4. H_1 -антигистаминные препараты II поколения*

Химическое название	Торговое название	Форма выпуска	Суточная доза у детей старше 12 лет и взрослых	Детский возраст, с которого зарегистрировано применение оригинального препарата
Лоратадин	Кларитин и др.	Таблетки 10 мг Сироп 5 мг/мл	10 мг 1 раз в день	с 2 лет
Цетиризин	Зиртек и др.	Таблетки 10 мг Капли 20 кап–10 мг	10 мг 1 раз в день	с 6 мес.
Эбастин	Кестин	Таблетки 10, 20 мг Сироп 1 мг/мл Лиофилизированные таблетки 20 мг (для рассасывания в полости рта)	10–20 мг 1 раз в день 20 мг 1 раз в день	Таблетки с 12 лет, сироп с 6 лет с 15 лет
Фексофенадин	Аллергра, Телфаст и др.	Таблетки 30, 120 и 180 мг	30, 120–180 мг 1 раз в день	с 6 лет
Дезлоратадин	Эриус и др.	Таблетки 5 мг Сироп 0,5 мг/мл	5 мг 1 раз в день	с 6 мес.
Левосетиризин	Ксизал и др.	Таблетки 5 мг Капли 5 мг/мл	5 мг 1 раз в день	с 2 лет
Рупатадин	Рупафин	Таблетки 10 мг	10 мг 1 раз в день	с 12 лет
Азеластин	Аллергодил	Назальный спрей (140 мкг/доза) Глазные капли (0,05%)	1–2 ингаляции 2 раза в день в каждую половину носа 1–2 капли 2–4 раза в день	с 6 лет
Левокабастин	Визин Аллержи	Назальный спрей (50 мкг/доза) Глазные капли (0,05%)	2 ингаляции 2 раза в день в каждый носовой ход по 1 капле 2 раза в день в каждый глаз	с 6 лет с 12 лет
Олопатадин	Опатанол	Глазные капли (0,1%)	1 капля 2 раза в день	с 3 лет

Примечание: * препараты, зарегистрированные в России.

Таблица 5. Фармакокинетика и фармакодинамика H₁-антигистаминных препаратов II поколения у здоровых людей [3, 4]

Препарат	Активный метаболит	Абсорбция после приема однократной дозы (T _{max})	Период полувыведения (T _{1/2} , часы)	Клинически значимые взаимодействия с другими лекарствами	Начало действия (час)	Продолжительность действия (час)
Цетиризин	–	1,0±0,5	6,5–10	Маловероятно	0,7	>24
Левосетиризин	–	0,8±0,5	7,0±1,5	Маловероятно	0,7	>24
Лоратадин	Дезкарбоэтоксилоратадин	1,2±0,3 (1,5±0,7)	7,8±4,2 (24±9,8)	Маловероятно	2	24
Дезлоратадин	–	1–3	27	Маловероятно	2–2,6	³24
Фексофенадин	–	1–3	11–15	Маловероятно	1–3	24
Акривастин	Аналог пропионовой кислоты	1,4±0,4	1,4–3,1	Маловероятно	1,8	8
Эбастин	Каребастин	(2,6–5,7)	10,3–19,3	Маловероятно	2,24	24
Рупатадин	Дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин	0,75–1,0	6 (4,3–14,3)	Маловероятно	2	24
Азеластин	Дезметилазеластин	5,3±1,6	22–27,6	Нет	0,05	12
Левакабастин	–	1–2	35–40	Нет	0,25	12
Олопатадин	–	0,5–2	8–12	Нет	0,25	12–24
Эмедастин	–	1,4±0,5	7	Нет	0,25	12
Алкафтадин	–	0,25	8–12	Нет	0,05	24

Примечание: время начала и длительности действия представлены на основании подавления препаратом кожной реакции на гистамин. * Флавоноиды апельсинового (гесперидин) и грейпфрутового (нарингин) сока могут снижать всасывание фексофенадина в кишечнике. Для предупреждения этого взаимодействия препарат нужно принимать не ранее чем через 4 ч. после употребления соков.

Показания для назначения H₁-антигистаминных препаратов II поколения

В отличие от препаратов I поколения эффективность и безопасность современных антигистаминных средств доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях при лечении аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и хронической крапивницы (табл. 7).

Из таблицы 7 видно, что качество выполненных исследований препаратов второго поколения значительно выше, чем первого.

Аллергический ринит (интермиттирующий и персистирующий) является одним из основных показаний для назначения H₁-антигистаминных средств II поколения (уровень доказательно-

сти А) [10–12]. Показано, что они существенно уменьшают выраженность и предупреждают развитие ринореи, зуда, чихания, глазных симптомов и оказывают меньший эффект на заложенность носа. Эти препараты значительно улучшают качество жизни больных. В некоторых странах используют их комбинацию с псевдоэфедрином.

Эффективность и безопасность современных антигистаминных средств подтверждена в большом числе клинических исследований. По эффективности они превосходят кромоны, но уступают интраназальным глюкокортикоидам. Топические антигистаминные средства характеризуются быстрым началом действия (в течение 15 мин.) и сравнимой клинической эффективностью с пероральными препара-

ми, но требуют 2-кратного приема в день. Интраназальный азеластин уменьшает выраженность симптомов идиопатического (вазомоторного) ринита. В последние годы появились сообщения об успешном применении комбинированного препарата, содержащего азеластин и флутиказон пропионат, при сезонном аллергическом рините. Он был более эффективным, чем монотерапия его компонентами.

Аллергический конъюнктивит часто сочетается с аллергическим ринитом. H₁-антигистаминные препараты II поколения уменьшают выраженность зуда, слезотечения, отека и покраснения конъюнктивы (уровень доказательности А). Топические средства характеризуются быстрым началом действия (3–15 мин.).

Таблица 6. Особенности использования H_1 -антигистаминных препаратов у пациентов особых групп [4]

Группы больных	Препараты I поколения	Препараты II поколения
Пациенты с нарушениями функции печени и почек	В нескольких проспективных исследованиях показано, что применение в обычных дозах может приводить к побочным эффектам, включая седацию и нарушение когнитивных функций	Клиническая фармакология изучена в большом числе исследований. Указания на изменение дозы и кратности приема приводятся в инструкции, если это необходимо
Пациенты пожилого возраста	Применение изучено в нескольких исследованиях. Могут вызвать серьезные побочные эффекты: нарушения памяти, когнитивных функций, речи, сознания, недержание кала и мочи, падение, бред	Клиническая фармакология изучена в большом числе исследований. Указания на изменение дозы и кратности приема приводятся в инструкции, если это необходимо
Беременные и лактирующие женщины	Отнесены FDA к категории В (дифенгидрамин, хлорфенирамин) или С (гидроксизин, кетотифен). При кормлении могут вызвать у младенцев возбудимость или сонливость	Отнесены FDA к категории В (лоратадин, цетиризин, левоцетиризин, алкафтадин, эмедастин) или С (фексофенадин, дезлоратадин, азеластин, олопатадин, бепотистин, эпинастин). Нет сообщений о влиянии на ЦНС у младенцев при кормлении
Новорожденные	При назначении матерям перед родами могут вызвать возбудимость или сонливость, а также угнетение дыхательной системы у новорожденных	Нет сообщений о влиянии на ЦНС у новорожденных
Младенцы и дети раннего возраста	Ранее считались безопасными при лечении ОРЗ и аллергических заболеваний. Тем не менее их прием ассоциирован с побочными эффектами и в ряде случаев смертью*. Хотя причинно-следственная связь между приемом препаратов I поколения и такими случаями окончательно не доказана, FDA и регуляторные агентства в других странах отзывали с фармацевтического рынка >500 пероральных препаратов для детей, содержащих эти средства	Безопасность длительного приема лоратадина, дезлоратадина, цетиризина, левоцетиризина, фексофенадина подтверждена у детей раннего возраста

Примечание: FDA – администрация по контролю качества продуктов и лекарств (США).

Крапивница является одним из показаний для назначения H_1 -антигистаминных препаратов II поколения [13]. Они уменьшают зуд, количество волдырей и их размеры, улучшают качество жизни пациентов. Большинство клинических исследований выполнены при хронической крапивнице, которая продолжается более 6 нед.

Больные острой крапивницей (<6 нед.) также отвечают на лечение препаратами II поколения, но их эффективность и безопасность при этой форме болезни в рамках контролируемых исследований изучена пока недостаточно.

В соответствии с международными рекомендациями при недостаточном эффекте H_1 -антигистаминных препаратов II поколения при хронической крапив-

нице их дозу увеличивают в 4 раза [13]. Высокие дозы этих средств позволяют повысить их эффективность без увеличения риска развития побочных эффектов.

В нескольких небольших исследованиях показано, что препараты II поколения уменьшают выраженность кожного зуда и гиперемии кожи при мастоцитозе, укусах насекомых, а также уменьшают выраженность побочных реакций при аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном яда жалящих насекомых.

Заболевания, при которых H_1 -антигистаминные препараты не являются средством выбора

К числу этих болезней относятся бронхиальная астма, атопический дерматит, анафилаксия, неаллергический ангиоотек, полипоз

носа, средний отит, синусит, ОРЗ, болезни ЦНС.

Антигистаминные препараты II поколения улучшают течение аллергического ринита и сопутствующей бронхиальной астмы. Но они не относятся к средствам лечения самой астмы.

Медиаторами кожного зуда при атопическом дерматите являются гистамин, действующий через H_1 -рецепторы, и другие медиаторы (например, интерлейкин-31 и др.). В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности H_1 -антигистаминных препаратов при этом заболевании. Препараты I поколения нередко используют для получения седативного эффекта.

Международные и национальные руководства рекомендуют использовать при атопическом

Таблица 7. Характеристика клинических исследований H₁-антигистаминных препаратов I и II поколения при аллергическом рините и крапивнице

Клинические исследования	Первое поколение	Второе поколение
Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые	мало	сотни
Продолжительность	Короткая (несколько недель)	Длительная (до 18 мес.)
Адекватность силы исследований	нет	да
Исследования различных доз препаратов	нет	да
Исследования качества жизни	нет	да
Сравнительные	нет	да
Исследования у новорожденных, детей, пожилых	нет	да

дерматите топические глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина, средства ухода за кожей и в необходимых случаях антимикробные препараты.

Препаратом первого ряда для лечения анафилаксии и анафилактического шока является адреналин. Антигистаминные средства назначаются для купирования кожных симптомов (зуд, волдыри). Они не обладают вазопрессорным действием, неэффективны для лечения отека гортани и не улучшают выживаемость больных.

Антигистаминные средства не влияют на течение наследственного ангиоотека, ангиоотека при применении ингибиторов АПФ и злока-

чественных заболеваниях. Они не должны применяться для лечения этих заболеваний.

Препараты I и II поколений часто применяются при полипозе носа, синуситах, среднем отите, ОРЗ. Вместе с тем данные, подтверждающие их эффективность и безопасность при этих заболеваниях в клинических исследованиях высокого качества, не получены.

Антигистаминные средства I поколения нередко применяются для лечения изосомнии, вестибулярных расстройств, рвоты, тревоги, мигрени и др. Доказательства их эффективности при болезнях ЦНС ограничены отдельными клиническими наблюдениями.

Направления дальнейших исследований

Перспективными направлениями являются проведение сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности различных H₁-антигистаминных препаратов II поколения при аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите и крапивнице. Необходимо их дальнейшее изучение у детей раннего возраста, пожилых и беременных. В процессе клинических исследований у пациентов с аллергическим ринитом, астмой, atopическим дерматитом и другими болезнями находятся H₃- и H₄-антигистаминные препараты. ■

Список литературы

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – С. 141–172.
2. Гуцин И.С., О.М. Курбачева. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. – 227 с.
3. Simons FER. Advances in H₁-Antihistamines. N Engl J Med, 2004; 351: 2203–17.
4. Simons F.E.R., Simons K.J. Mstamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol, 2011; 128: 1139–1150.
5. Church M.K., Church D.S. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatol, 2013; 58: 219–224.
6. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: Гэотар Медиа, 2012. – С. 88–95.
7. Горячкина Л.А., Передкова Е.В. Антигистаминные лекарственные средства. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – С. 398–407.
8. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Луус. – М.: Литтера, 2007. – С. 24–31.
9. Church M.K., Maurer M., Simons F.E.R. Risk of first generation H₁-antihistamines: a GAL2EN position paper. Allergy, 2010; 65: 459–466.
10. Bousque J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol, 2001; 108 (5): 147–334.
11. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**). Allergy, 2008; 63 (suppl 86): 8–160.
12. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. Allergy Clin Immunol, 2010; 126 (3): 466–476.
13. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 868–887.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №04, 2016 г., стр. 74–81.

Витамин D снижает риск возникновения острых респираторных заболеваний

В ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в «Journal of the American Geriatrics Society», ученые из Университета Колорадо (University of Colorado), США, определили, что у людей пожилого возраста ежемесячные высокие дозы витамина D снижают вероятность развития острых респираторных заболеваний, но повышают риск падений.

Известно, что для лиц пожилого возраста острые респираторные заболевания, в том числе грипп и пневмония, могут привести к развитию жизнеугрожающих осложнений. Наибольший риск возникновения подобных патологий отмечают у пребывающих в учреждениях по оказанию долгосрочного ухода, так как интенсивность иммунного ответа у них чаще всего ниже, чем у их сверстников, проживающих отдельно. В данном исследовании ученые решили оценить иммуностимулирующую активность высоких доз витамина D, так как он играет важную роль в поддержании оптимального функционального уровня иммунитета.

Участниками работы стали 107 человек, проживающих в учреждениях по оказанию долгосрочного ухода (возраст ≥ 60 лет). Часть испытуемых (1-я группа, $n=55$) ежедневно получали до 1 тыс. МЕ витамина D в дополнение к ежемесячной дозе, составляющей 100 тыс. МЕ. Представители 2-й группы ($n=52$) принимали плацебо. Авторы исследования проанализировали

количество острых респираторных заболеваний, зарегистрированных у участников в течение 12 мес исследования. Они обращали внимание на патологии, при которых пациенты нуждались в квалифицированной помощи (синуситы, инфекции среднего уха, острые бронхиты, грипп, пневмония). Кроме того, ученые оценили частоту случаев падения, переломов, обострения мочекаменной болезни, количества госпитализаций и смертей. Оказалось, что у участников 1-й группы респираторные заболевания в течение исследования возникали на 40% реже, чем у их сверстников, не принимавших дополнительных доз витамина D. В то же время исследователи обратили внимание, что у пациентов 1-й группы зафиксировано в 2 раза больше падений по сравнению с представителями 2-й группы.

Оценив все полученные данные, ученые пришли к выводу, что ежемесячная высокая доза витамина D способствует снижению риска развития респираторных заболеваний. Они отметили, что высокая частота падений не была ассоциирована с повышенным риском переломов. Исследователи полагают, что в ходе следующих работ необходимо будет изучить влияние ежедневных высоких доз витамина D на развитие респираторных патологий у людей пожилого возраста, принимая во внимание частоту их падений.

*American Geriatrics Society (2017) Medical News Today. Jan. 9 (<http://www.medicalnewstoday.com/releases/315099.php>). Ginde A.A., Blatchford P., Breese K. et al. (2016) Am. Geriatr. Soc., Nov. 16 [Epub. ahead of print].
Юлия Котикович
www.umj.com.ua*

Выявление пищевой аллергии с помощью аллергенной панели неэффективно

Американские терапевты часто используют неправильные тесты для диагностики пищевых аллергий у детей. Об этом рассказал доктор Дэвид Стукус (David Stukus) из Национальной детской больницы (Nationwide Children's Hospital) в штате Огайо, который вместе со своими коллегами провел соответствующее исследование. Ненужные назначения могут негативно влиять на здоровье детей.

Панели пищевых аллергенов часто используются медиками первичного звена в США для выявления пищевой аллергии. Однако аллергологи считают эти панели неэффективными, рекомендуя тестировать ребенка на аллергию на конкретный продукт, причем только в том случае, если аллергия очевидна. В противном случае, при использовании панели пищевых аллергенов может быть поставлен неверный диагноз. На большинство продуктов, представленных в этой панели, у ребенка могло бы не возникнуть реакции,

если бы его проверяли адресно на аллергию именно на эти продукты – но поскольку его организм отреагировал на весь спектр потенциальных аллергенов, родителям советуют ограничить рацион сына или дочери.

Дэвид Стукус подчеркнул, что часто терапевты неправильно интерпретируют результаты тестирования с помощью панели пищевых аллергенов, однако продолжают их использовать, так как, во-первых, эти панели позиционируются как удобные для проверки сразу на несколько аллергенов, а во-вторых, пациенты больше платят за такие анализы. В практике доктора Стукуса, по его словам, были случаи, когда строгие ограничения, в которых изначально не было необходимости, становились причиной развития реальной аллергии. Кроме того, отметил аллерголог, дети, находящиеся на строгой диете, могут недополучать полезных микроэлементов и питательных веществ.

Согласно данным исследования, медики первичного звена прописывали тестирование с помощью панели пищевых аллергенов в 45,1% случаев, а аллергологи только в 1,2%. При этом анализ с помощью панели был у терапевтов в среднем в 2 раза дороже, чем у аллергологов.

*Reuters
medportal.ru*

Ветчина и салями ухудшают течение астмы

Пациентам с астмой стоит воздержаться от употребления большого количества соленого мяса и готовых мясных блюд – таких как сосиски, салями и ветчина. Об этом рассказала интернациональная группа ученых из Франции, Испании и США, проанализировавшая медицинские данные почти тысячи человек, заполнявших опросники на протяжении более 20 лет в 5 городах Франции. Чем чаще больной астмой ел сосиски и другое мясо в готовом и/или соленом виде, тем больше была вероятность того, что его болезнь перейдет в более серьезную форму.

Всего в исследовании принял участие 971 человек, из которых 49% были мужчинами. Их рацион изучили с помощью анкет, которые они заполняли, также ученые подсчитали индекс массы тела всех участников, учли возраст, пол, образование, наличие вредных привычек и физическую активность. Проявления симптомов астмы оценили по пятибалльной шкале. Всего в 2003-2007 годах 42% участников сообщили о том, что у них наблюдался астматический приступ, в среднем все они употребляли готовое и/или соленое мясо 2,5 раза в неделю.

К 2011-2013 годам у большинства (53%) заявивших о наличии астмы состояние не изменилось. У каждого пятого (20%) проявления болезни стали более частыми, и у каждого четвертого (27%) – более редкими. Среди тех, кто употреблял указанные мясные блюда раз в неделю и реже, ухудшение наблюдалось в 14% случаев; если пациент ел, например, сосиски 1-4 раза в неделю или больше 4 раз – ухудшение наблюдалось в 20 и 22% случаев соответственно. После того как исследователи учли все остальные факторы, у них получилось, что у тех, кто ел больше всего готового мяса, течение астмы могло ухудшиться с вероятностью на 76% больше, по сравнению с теми, кто употреблял такое мясо в пищу реже всего. Даже лишний вес и ожирение не влияли на состояние больных настолько серьезно.

High dietary processed meat intake linked to worsening asthma symptoms
Medical Xpress
medportal.ru

Бронхиальная астма повышает риск развития ожирения

У детей бронхиальная астма (БА) значительно повышает риск развития ожирения – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые из Университета Южной Каролины (University of Southern California, Los Angeles), Лос-Анджелес, США. Они обратили внимание, что использование ингаляторов для экстренной терапии БА способствует снижению данного риска. Результаты работы представлены в «American Journal of Respiratory and Critical Care».

Автор работы доктор Зхангхуа Чен (Zhanghua Chen) отметила, что ожирение у детей часто развивается на фоне БА, однако ранее специалисты не знали, является ли БА фактором риска возникновения проблем с массой тела или же избыточная масса тела приводит к развитию БА. Анализируя результаты, полученные в ходе данного исследования, доктор З. Чен подчеркнула, что теперь можно с уверенностью говорить о том, что БА, развивающаяся в первые годы жизни, значительно повышает риск возникновения ожирения.

Для проведения данной работы и оценки наличия взаимосвязи между БА и ожирением ученые проанализировали медицинскую информацию о 2171 ребенке (возраст – 5-8 лет), принимавшем участие в крупном исследовании, посвященном изучению здоровья детей. Наблюдение за участниками продолжалось в течение 10 лет, причем каждый год у них определяли индекс массы тела. Ученые отметили, что у детей с БА риск развития ожирения был на 51% выше, чем у их сверстников без данной патологии (относительный риск (ОР) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08-2,10). При оценке риска исследователи принимали во внимание различные социоэкономические факторы, уровень физической активности детей, состояние их здоровья и отношение к курению их родителей. Полученные результаты исследователи подтвердили и при анализе риска в другой группе детей, наблюдение за которыми продолжалось в течение 8 лет (ОР 1,56; 95% ДИ 1,11-2,19).

Авторы работы отметили, что периодическое использование пациентами с БА ингаляторов для экстренной помощи, но не препаратов для лечения БА, снижает риск развития ожирения. Так, у детей, которые применяли такие ингаляторы, вероятность возникновения избыточной массы тела была в 2 раза ниже, чем у пациентов, которые никогда не пользовались такими лекарственными формами (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33-0,96). Исследователи предположили, что агонисты β-адренорецепторов предотвращают развитие ожирения, воздействуя на клетки жировой ткани и утилизацию липидов. В ходе предыдущих исследований специалисты отметили, что агонисты β-адренорецепторов влияют на мышечную и жировую ткань, ускоряя энергообмен.

Ученые подчеркнули, что исследование ограничено тем, что информацию о диагностировании БА предоставляли родители детей, следовательно, в некоторых случаях она могла быть неправдива. Кроме того, по их мнению, следовало более детально оценивать физическую активность участников и особенности их диеты. Исследователи подытожили, что полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и лечения БА.

Chen Z., Salam M.T., Alderete T.L. et al. (2017) Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. Am. J. Respirat. Critical Care, Jan. 19
Kuehn B.M. (2017) Children with asthma more likely to develop obesity. Medscape, Jan. 20

Юлия Котикович

www.umj.com.ua



КВИКС® ЭВКАЛИПТ

Инструкция по медицинскому применению изделия медицинского назначения для потребителя

УТВЕРЖДЕНА

приказом Председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
22.04.2014 г. №304

РК-ИМН-5№02721 от 22.04.2014

Нос можно назвать воротами дыхательных путей, защищающим наши легкие. В норме перед тем, как попасть в легкие, воздух фильтруется, увлажняется и согревается в носу.

Заложенность в носу или насморк при простуде и гриппе приводит к нарушению этих функций. Длительное состояние заложенности и присутствие чрезмерных количеств слизи в носовых ходах также повышает риск осложнений (таких как синусит, отит или бронхит).

Название изделия медицинского назначения

Квикс® эвкалипт, спрей назальный во флаконе 30 мл
Для уменьшения заложенности в носу при ринитах. С маслом эвкалипта.

Состав

В 100 мл Квикс® эвкалипт содержится: вода Атлантического океана, вода очищенная и масло эвкалипта (0,015 мл на 100 мл). Концентрация соли в КВИКС® эвкалипт соответствует приблизительно 2,6% NaCl.

Содержит только натуральные ингредиенты. Не содержит консервантов.

Описание «Квикс® эвкалипт»

КВИКС® эвкалипт – содержит воду Атлантического океана с комбинацией целебных минералов и микроэлементов, а также маслом эвкалипта.

Концентрация соли в препарате «КВИКС® эвкалипт» превышает таковую в слизистой носа (гипертонический раствор соли), что создает осмотическое давление, устраняющее заложенность в носу.

КВИКС® эвкалипт – это натуральное средство для уменьшения заложенности в носовых ходах и придаточных пазухах носа.

Свойства

КВИКС® эвкалипт уменьшает заложенность в носу и дает ощущение свежести.

Вследствие более высокой по сравнению со слизистой оболочкой носа концентрации соли КВИКС® эвкалипт выводит лишнюю жидкость, уменьшая отек и способствуя уменьшению заложенности в носу и его придаточных пазухах.

Разжижая слизь и снимая воспаление, КВИКС® эвкалипт облегчает сморкание.

Освежающий эффект эвкалиптового масла дает ощущение свежести в носу, а также его придаточных пазухах и облегчения дыхания.

Показания к применению

Облегчение заложенности носовых ходов и придаточных пазух носа при простуде и гриппе.

Активное очищение носовых ходов.

Сильный освежающий эффект.

Противопоказания

Гиперчувствительность к морской воде или маслу эвкалипта.

Детский возраст до 6 лет.

Опыт применения в особых группах пациентов

Беременность и кормление грудью:

Пожалуйста, проконсультируйтесь со своим врачом при применении и период беременности и кормления грудью.

Способ применения

Дети с 6 до 12 лет:

1–2 орошения каждого носового хода 2–3 раза в день.

Подростки с 12-летнего возраста и взрослые:

1–3 орошения каждого носового хода 2–3 раза в день.

Встряхнуть перед использованием.

Снимите колпачок. Подготовьте спрей к применению, несколько раз нажав на манжету наконечника до достижения мелкого аэрозольного распыления (Рис. 1). После этого спрей готов к использованию.

Вставьте наконечник в носовой ход и нажмите на манжету с обеих сторон наконечника (Рис. 2). После каждого использования очистите наконечник и закрыть колпачком.

Наконечник обеспечивает дозированный поток и равномерное распределение спрея.



Рисунок 1.

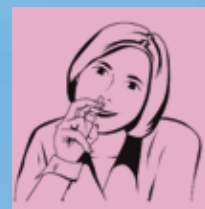


Рисунок 2.

Пожалуйста, посоветуйтесь со своим врачом на предмет продолжительности применения КВИКС® эвкалипт.

Не вызывает привыкания.

Взаимодействия с другими препаратами

На настоящий момент взаимодействий с другими лекарственными средствами выявлено не было.

Побочные эффекты

Масло эвкалипта может вызывать аллергические реакции (включая одышку) у пациентов с повышенной чувствительностью к эвкалипту. В начале использования может возникнуть легкое чувство жжения.

Использовать с осторожностью

После оперативных вмешательств и травм в области носа КВИКС® эвкалипт следует применять только после консультации с врачом.

Условия хранения

Хранить при комнатной температуре, в недоступном для детей месте.

Не используйте КВИКС® эвкалипт после истечения срока годности, указанного на упаковке возле символа песочных часов EN 980.

После вскрытия упаковки КВИКС® эвкалипт следует использовать в течение 6 месяцев.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности

Описание упаковки

Флакон спрея КВИКС® эвкалипт содержит 30 мл раствора. В каждом флаконе содержится прибл. 220 доз. Флакон снабжен системой антибактериальной защиты, которая предотвращает проникновение микробов на протяжении всего периода использования

КВИКС® эвкалипт отпускается без рецепта.

Наименование и (или) товарный знак

организации-производителя

Изготовитель: Фармастер, Франция для Берлин Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

Нормативный документ, в соответствии с которым

произведено изделие медицинского назначения

EN 980.

Организация-производитель: наименование, страна, а также юридический адрес организации-производителя или его представительства

Фармастер, Франция

Зона Индустриэль де Крафт,

67150 Эрстайн, Франция

Дистрибьютор

Берлин Хеми АГ (Менарини Групп),

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия

Наименование и адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) по изделиям медицинского назначения от потребителей:

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

050010 Республика Казахстан, г. Алматы

Ул. Луганского 54, коттедж №2

Тел.: +7 (727) 244-61-83, факс: +7 (727) 244-61-80

E-mail: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Никсар®



Торговое название
Никсар®

Международное непатентованное название
Биластин

Показания к применению

- симптоматическое лечение аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) 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 аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) 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.

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 корректировать дозу не требуется.

Нарушения функции печени

Опыт клинического применения препарата у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют.

Пациентам с нарушениями функции печени корректировки дозы не требуется.

Длительность лечения определяется индивидуально лечащим врачом.

Побочные действия

часто: ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)

со стороны нервной системы - сонливость, головная боль.

иногда: ($> 1/1000$, но $< 1/100$) герпес полости рта, повышенный аппетит, тревожность, бессонница, шум в ушах, головокружение, изменения ЭКГ, одышка (затрудненное дыхание), неприятные ощущения в носу, сухость в носу, ротовой полости, боль в верхнем отделе живота, тошнота, неприятные ощущения в животе, диарея, диспепсия, гастрит, кожный зуд, утомляемость, жажда, усугубление уже имевшихся заболеваний, лихорадка, астения.

Противопоказания

- гиперчувствительность на действующее вещество (биластин) и на любое из вспомогательных веществ

- детский возраст до 12 лет

- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

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

Взаимодействие с грейпфрутовым соком: в случае применения биластина в дозе 20 мг одновременно с грейпфрутовым соком биодоступность биластина снижалась на 30%.

Взаимодействие с кетоконазолом или эритромицином: в случае приема биластина одновременно с кетоконазолом или эритромицином ПФК биластина увеличивалась в 2 раза, а C_{max} – в 2-3 раза. На профиль безопасности биластина, с одной стороны, и кетоконазола или эритромицина, с другой, эти эффекты, по-видимому, не влияют.

Взаимодействие с дилтиаземом: в случае приема биластина в дозе 20 мг одновременно с дилтиаземом в дозе 60 мг C_{max} биластина увеличивалась на 50%. На профиль безопасности биластина этот эффект, по-видимому, не влияет.

Взаимодействие с алкоголем: после одновременного применения алкоголя и биластина 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 биластина 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 биластина одновременно с ингибиторами Р-гликопротеида (кетоконазолом, эритромицином, циклоспорином, ритонавиром, дилтиаземом и др.) может приводить к повышению концентрации биластина в плазме и тем самым к увеличению риска его побочных действий. *По этой причине пациентам с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени биластин одновременно с ингибиторами Р-гликопротеида применять не следует.*

Фертильность: клинические данные ограничены или отсутствуют.

Беременность и лактация

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

Лактация: данные о том, проникает ли биластин в грудное молоко у женщин, отсутствуют. 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 биластином, с другой.

Применение в педиатрии

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

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

Применение биластина в дозе 20 мг на способность к управлению транспортными средствами не влияет.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Перед применением и назначением необходимо внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК, г. Алматы, ул. Луганского №54, коттедж №2

телефон: +7 727 2446183, 2446184, 2446185, номер факса: +7 727 2446180

Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

РК-ЛС-5N020369 от 17.02.2014 г. до 17.02.2019 г.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI