

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

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 РК лекарственных
средств и различных предметов
медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 10 (26), 2013

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые коллеги!



Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен пульмонологии и аллергологии. Здесь вы найдете материалы о новейших достижениях в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний бронхолегочной системы и аллергических заболеваний.

Традиционно наш журнал открывает интервью. Гость этого номера Митковская Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии АГИУВ. В беседе она акцентировала внимание на том, что в последние годы отмечается

значительный рост аллергических заболеваний, а также они являются одной из самых распространенных патологий человека.

Не оставили без внимания наши журналисты 4-ый национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Этот Конгресс во многом стал уникальным событием для медицинской общественности нашей страны, так как впервые не только в Казахстане, но и в Центральной Азии, состоялось заседание Президиума GARD-WHO.

Глубокие исследования в лечении заболеваний бронхолегочной системы представлены в статьях ведущих пульмонологов стран СНГ, таких как А.И. Синопальников, А.Г. Чучалин, Ю.М. Мостовой.

Несомненный интерес у читателей вызовут Клинические рекомендации Американского общества инфекционистов по лечению острого бактериального риносинусита у взрослых и детей.

Уважаемые коллеги! Приглашаем Вас на мастер-классы по пульмонологии, которые состоятся в рамках Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» 30-31 октября в Алматы и 1 ноября в Шымкенте. С программой можно ознакомиться на сайте www.chil.kz.

Желаем Вам приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Аллергия – эпидемия XXI века!	6
-------------------------------------	---

КОНФЕРЕНЦИИ, СЕМИНАРЫ

Резолюция 4-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания и 8-го заседания Президиума Глобального Альянса по респираторным заболеваниям Всемирной Организации Здравоохранения (GARD-WHO).....	12
Терапия ХОБЛ: вчера, сегодня, завтра	14

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств. <i>Косарев В.В., Бабанов С.А.</i>	16
Место амоксициллина/клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей. <i>Куценко М.А., Чучалин А.Г.</i>	25
Бронхолегочные поражения при ревматоидном артрите. <i>Сулимов В.А., Маколкин В.И., Фоминых Е.В., Завражина И.Н., Шеянов М.В., Терновой С.К.</i>	32
Антимикробная терапия внебольничной пневмонии у взрослых: выбор лучшего из возможного. <i>Синопальников А.И.</i>	38
Вопросы ранней диагностики хронического обструктивного заболевания легких. <i>Потейко П.И., Ходош Э.М., Sawssen Ben Ammar</i>	45
Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. <i>Васильева О.С., Гущина Е.Е.</i>	48

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ СИНУСИТЫ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Клинические рекомендации Американского общества инфекционистов по лечению острого бактериального риносинусита у взрослых и детей.....	54
Использование препарата Эдем в комплексной терапии острого бактериального синусита. <i>Журавлев А.С., Яценко М.И., Мижирицкая Т.В., Бондаренко О.В.</i>	64
Опыт клинического использования гипертонического раствора океанической воды для лечения синуситов. <i>Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С.</i>	68

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай респираторного бронхоолита, ассоциированного с интерстициальным заболеванием легких. <i>Татевосов В.Р., Шубин И.В., Ивченко Д.Р., Баштовой М.А., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Белевский А.С., Черняк А.В., Тюрин И.Е., Марченков Я.В.</i>	73
---	----

Клинический пример: выбор антибактериального препарата для лечения негоспитальной пневмонии у беременной. <i>Мостовой Ю.М., Демчук А.В.</i>	77
---	----

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Хроническое обструктивное заболевание легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиническая характеристика, диагностические критерии, классификация.....	82
Преимущества комбинированных бронхолитических препаратов в лечении острого бронхообструктивного синдрома. <i>Юрнев Г.Л.</i>	91
Результаты исследования РОЕТ и их клиническое значение в практике врача. <i>Яшина Л.А.</i>	96

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии. <i>Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю.</i>	98
Место монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами в лечении бронхиальной астмы. <i>Юдина Л.В.</i>	103

ОБЗОРЫ

Острый бронхит в практике врача-терапевта. <i>Жанузаков М.А.</i>	110
Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля. <i>Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В.</i>	114
«Язык одышки» – новый метод диагностики бронхолегочных заболеваний. <i>Чикина С.Ю., Трушенко Н.В.</i>	120
Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней. <i>Фещенко Ю.И., Гуменюк Н.И.</i>	123

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АЛЛЕРГИЯ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Лекарственная аллергия. <i>Митковская О.А.</i>	128
Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. <i>Ревакина В.А.</i>	133
Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений. <i>Леонова М.В.</i>	138

НОВОСТИ	144
----------------------	-----

АЛЛЕРГИЯ – эпидемия XXI века!



Аллергические болезни повсеместно являются одними из самых распространенных патологий человека, причем отмечается быстрый рост заболеваемости. Аллергический ринит и астма, кожные поражения, пищевая и лекарственная аллергии, шоковые и отежные проявления при контакте с разнообразными веществами – все это вызывает немалую тревогу как у специалистов-аллергологов, так и у населения Казахстана. Сегодня гость нашей редакции Митковская Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии АГИУВ, врач высшей категории.

– Оксана Анатольевна, в связи со значительным ростом заболеваемости различными видами аллергии людей мучает вопрос: аллергия наследственное заболевание или приобретенное?

– Аллергическая реакция со стороны организма является иной реакцией, которая протекает, как заболевание – насморк, воспаление глаз, высыпания на теле, приступы удушья. Механизм поэтапного развития аллергии следующий: попадание в организм антигена вызывает его сенсибилизацию. Сенсибилизация – это иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к антигенам (аллергенам) любого происхождения. Термин широко используется, однако смысл, вкладываемый в него, неоднороден. Иногда сенсибилизацию определяют очень широко – как повышенную реакцию организма на вещества антигенной, или гаптенной природы. В этом случае понятие сенсибилизации сливается с понятием аллергии. Аллергены имеют различное происхождение, природу и классифицируются по месту локализации:

- воздушные. Это ингаляционные аллергены, к которым относится бытовая и производственная пыль, пыльца растений, эпидермис и шерсть животных и др.;
- пищевые аллергены;
- контактные аллергены, проникающие через кожу и слизистые оболочки. Они включают различные хи-

мические вещества;

- инъекционные аллергены (сыворотки, лекарства);
- инфекционные аллергены (бактерии, вирусы);
- лекарственные аллергены.

Однако аллергия включает в себя не только повышение чувствительности к какому-либо антигену, но и реализацию этой повышенной чувствительности в виде аллергической реакции. Вначале повышается чувствительность к антигену, а затем, если антиген остается в организме или попадает в него вновь, развивается аллергическая реакция и аллергическое заболевание (со стороны кожи, слизистой носа, бронхов и т.д.). Следует отметить, что если один из родителей болен аллергией, риск развития бронхиальной астмы у ребенка в 3 раза выше, чем в популяции; а если оба родителя болеют бронхиальной астмой, то вероятность заболевания ребенка повышается в 6 раз. Предрасположенность передается от родителей детям, чаще от матери – сыновьям, от отцов – дочерям. Популяционные генетические исследования, которые были проведены еще в 1920-1930-х годах на близнецах, свидетельствуют, что как монозиготные, так и гетерозиготные близнецы имеют предрасположенность к аллергическому заболеванию, достигающую 60%, если один из близнецов болен бронхиальной астмой. Наследственность у детей может вызвать клинические проявления аллергических заболеваний только при длительном контакте с провоцирующими факторами – аллергенами (бытовые, пыльцевые, эпидермальные, пищевые, профессиональные и т.д.).

– Какова структура аллергических заболеваний, какие органы и системы страдают чаще всего?

– В развитии аллергического механизма участвует иммунная система, эндокринная система (если снижена выработка своего собственного кортизола), а также другие системы организма.

– Оксана Анатольевна, можно ли сказать, что число людей, склонных к аллергии, с каждым годом возрастает, и, верно ли утверждение, что жители мегаполисов страдают аллергическими болезнями чаще, чем жители небольших населенных пунктов?

– Если проанализировать статистические данные, каждый третий житель планеты страдает аллергическим ринитом, а десятый – бронхиальной астмой. К тому же каждые десять лет число больных удваивается. Высокий уровень и интенсивный рост заболеваемости связывают с загрязнением окружающей среды, активным использованием бытовой химии, бесконтрольным применением лекарственных препаратов, различными вирусными инфекциями, появлением новых аллергенов и рядом других факторов. Сегодня повсеместно отмечается рост распространенности аллергических ринитов. По данным ВОЗ, аллергические заболевания занимают третье место среди различных нозологий (в разных странах от 10 до 40%). Так, в Японии этим заболеванием страдает 36% населения, в США – 26%, Великобритании – 23%, в Казахстане: на юге – 25% (аллерген – пыльца), на севере – 5-10% (аллергены – микробы, грибки). Чем более промышленно развита страна, тем больше аллергических заболеваний, так как много провоцирующих факторов – окружающих аллергенов (продукты, лекарства, одежда, косметика и т.д.). Известно, что

и Казахстан активно развивается – новые производства, большое количество машин, разнообразие продуктов питания (особенно сладостей), кондиционеры и т.д., все это ведет к увеличению аллергических заболеваний.

– Полипрагмазия – характерная особенность современной клинической практики. Существует ли корреляция между полипрагмазией и заболеваемостью аллергиями?

– Полипрагмазия – одновременное назначение больному нескольких лекарственных средств. При назначении большого количества лекарств, которые усваиваются организмом по-разному, мы провоцируем риск возникновения аллергических проявлений на прием лекарственных полиаллергенов. Рекомендовано назначать лекарственные препараты не более трех, дополнительно только по жизненной необходимости. Есть известное выражение академика Вотчала Бориса Евгеньевича «Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному».

– Скажите, пожалуйста, насколько доступна специализированная медпомощь лицам, страдающим аллергическими заболеваниями в рамках реализации госпрограммы «Саламатты Қазақстан» и ЕНСЗ?

– Больному обязательно нужно проконсультироваться у специалиста-аллерголога. Если обнаружили проявления на коже, надо показаться дерматологу; если появилась заложенность носа, сходите к ЛОР-врачу; если появились приступы удушья, то нужно обязательно побывать у пульмонолога. Обязательно проконсультироваться у врача и пройти обследование! В настоящее время у казахстанцев есть возможность получить государственные квоты на обследование, лечение в поликлинике, в стаци-

онаре, за которое оплачивает не пациент, а государство.

– Диагностика на ранних этапах любого заболевания – очень важный фактор для успешного лечения. Какие на сегодня существуют современные методы диагностики?

– В настоящее время проблема аллергических заболеваний стоит очень остро в связи с их распространением, приобретает характер эпидемии. Не случайно отечественная школа аллергологов, созданная А.Д. Адо, В.И. Пыцким, Р.М. Хаитовым, Н.Д. Беклемишевым, В.С. Мошквичем и др., большое внимание уделяла и уделяет профилактике и диагностике аллергических заболеваний. Пациент, сразу обратившийся к врачу-аллергологу, имеет возможность пройти обследование, необходимое лечение и самое главное, профилактику осложнений и утяжеления течения аллергии.

В профилактических и диагностических целях проводятся следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- лабораторная диагностика аллергических заболеваний: скарификационные, prick- и контактные кожные тесты, внутрикожные тесты, определение общего и специфических иммуноглобулинов (Ig)E, цитометрический аллергенстимулирующий клеточный тест (ЦАСК-тест), клеточный тест высвобождения медиаторов, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ), тест дозированной физической нагрузки для диагностики крапивницы физического напряжения;
- цитологическое и бактериологическое исследование мазков из носа и зева;
- диспансерное наблюдение в медицинском учреждении, в том числе наличие медицинской карты или истории

болезни, паспорта пациента с аллергическим заболеванием.

Дополнительно индивидуально могут быть проведены обследование и консультация некоторых специалистов (в зависимости от течения аллергического заболевания).

– Многие считают, что излечить аллергию вполне возможно самостоятельно, так как фармацевтический рынок изобилует множеством антигистаминных средств. Да и реклама по телевидению этому способствует. Прокомментируйте, пожалуйста, эту ситуацию.

Самолечение весьма опасно, так как может быть ошибка в назначении препарата и подобранной дозы, может быть не только аллергическая реакция, но и непереносимость лекарственного препарата. Любой лекарственный препарат имеет свою значимость, спасал, лечил большое количество людей, но при неправильном назначении он может быть ядом и результат может быть плачевный, вплоть до смертельного исхода. Есть такое выражение, что в любой книжке может быть ошибка, если эта ошибка в справочнике по назначению лекарств, может быть неправильно назначена доза лекарственного препарата!!!

– Эффективность лечения аллергических заболеваний, от чего, по Вашему мнению, она зависит?

– Панацеи нет и быть не может. Если бы пациенты страдали одинаково и лечились одинаково, тогда врачи не были бы нужны. Как говорил Авиценна: «Сейчас нас трое – Вы, я и болезнь. Если Вы будете на моей стороне, тогда вдвоем мы справимся с болезнью, а если я буду один, тогда я с ней не справлюсь». Эффективность лечения зависит от взаимоотно-

шения пациента и врача, от правильности оценки уровня течения аллергического заболевания, проведения именно необходимого обследования и лечения данного заболевания.

– Существует ли вероятность проявления побочных явлений при применении H₁-антагонистов? Для препаратов какого поколения характерны эти осложнения?

– Антигистаминные препараты первого поколения (дифенгидрамин (димедрол, бенадрил, аллергин), клемастин (тавегил), доксиламин (декаприн, донормил), и др.) обладают следующими побочными явлениями: седативное действие, анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС, атропиноподобные реакции (сухость во рту и носоглотке, увеличение вязкости мокроты), противорвотный и противорвотный эффект, тахифилаксия (развивается устойчивость к препарату при длительном применении), кратковременность воздействия препарата.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные): акривастин (сепрекс), астемизол (гисманал), диметинден (фенистил), оксатомид (тинсет) и др. В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а отличаются избирательностью действия на H₁-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.

Антигистаминные препараты III поколения (метаболиты): (цетиризин (зиртек), фексофенадин (телфаст, эриус) и др. Воздействуют через определенное время, и действуют длительно.

Да, любой препарат имеет побочное воздействие на организм, кроме того, каждый препарат

переносится индивидуально, у каждого пациента по-своему. Это нужно учитывать, назначая препарат. Если у человека параллельно с аллергическим заболеванием существует проблема стресса или он не может уснуть, ему прекрасно подойдет препарат первого поколения. «У хорошего доктора лекарство не в аптеке, а в его собственной голове» (В.О. Ключевский).

– Часто приходится слышать, что аллергические заболевания неизлечимы. Возможно ли достигнуть полной ремиссии основных заболеваний иммунной системы?

– У каждого пациента аллергическое заболевание лечится индивидуально. Основным методом лечения аллергических заболеваний является – аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), специфическая иммунотерапия (СИТ), вакцинация виновными аллергенами.

Имеется целый ряд факторов, которые влияют на эффективность и безопасность вакциноотерапии аллергенами, о них необходимо знать врачу-аллергологу, так как имеется много вариантов лечения. Например, не выявлено различий по эффективности между предсезонным и круглогодичными методами лечения. Круглогодичный метод давал несколько лучшие результаты, но количество обострений было достоверно больше. Эффективность лечения зависит от дозы аллергена. Высокие дозы аллергена давали лучший эффект, но сопровождалась чаще обострениями и осложнениями. При лечении врач стремится выработать толерантность организма больного к повышающимся дозам «виновного» аллергена. Поэтому во время лечения не рекомендуется назначать больному дополнительные препараты, особенно гормоны коры надпочечников, антигистамины и симпатомиметики. Гормоны пре-

пятствуют образованию блокирующих антител, антигистамины и симпатомиметики затрудняют выявление легких аллергических реакций, связанных с небольшой передозировкой, не предотвращая при этом наступающих позже (в связи с нарастанием дозы) тяжелых осложнений. Следует подчеркнуть, что при инъекционном методе лечения частота и тяжесть осложнений значительно выше, чем при локальных методах.

Важно проводить терапию местным растительным сырьем, поэтому в каждом аллергологическом кабинете необходимо иметь набор краевых аллергенов. То есть если пациент реагирует на аллерген-пыльцу местной полыни, то мы должны лечить его именно нашей полынью, так как полынь, произрастающая в другом регионе, имеет другой состав.

Количество осложнений и обострений зависит от многих факторов, но далеко не последнее место занимают степень подготовки врача-аллерголога и квалификация медицинского персонала, который проводит лечение. Ошибочные назначения, небрежность по отношению к противопоказаниям лечения, несоблюдение схем лечения и прочие осложнения при специфической терапии не только оказывают отрицательное влияние на здоровье больных, но и значительно снижают эффективность лечения, если лечение проводится неправильно и невинновым аллергеном.

– Иммунная система играет важную роль в развитии любого болезненного состояния. Есть ли общие и одновременно действенные методы улучшения ее деятельности?

– Иммунная система участвует в развитии аллергических заболеваний в каждом возрасте посвоему. Если в детском возрасте были аллергические заболевания, после 16-18 лет они могут пройти

в связи с развитием иммунитета и гормональной перестройкой организма. Аллергические заболевания являются гиперреакциями организма в ответ на воздействие некоторых факторов внешней среды, которые принимаются им за потенциально опасные (даже если на деле они не являются таковыми). Естественно, что если существуют «гиперреакции», то есть и нормальные реакции. Нормальная реакция – развитие нормального иммунного ответа, когда иммунная система защищает наш организм от проникновения внутрь чужеродных веществ. При аллергическом заболевании гиперзащитная реакция вызвана выделением гистамина тучными клетками иммунной системы при повышенных показателях иммуноглобулина Е. Для коррекции работы иммунитета, снижения защитной реакции организма до нормальных показателей проводится курс лечения иммуномодуляторами либо специфическая иммунотерапия виновным аллергеном.

– Лактазная и глютеносная недостаточность – это сбой в иммунной системе или это проблемы гастроэнтерологии?

– Конечно, часто от потребления некоторых продуктов возникают аллергии, но иногда вопрос ставится о непереносимости продукта. Чаще всего в сочетании этих слов хочется добавить нарушение усвоения молочных продуктов – это довольно частая проблема для сегодняшнего дня. Активнее всего она проявляется у детей, но встречается и у взрослых. Очевидным вариантом для лечения у детей этого заболевания является отказ от питания молочными продуктами, иными словами, диета. Многие родители переводят детей на молочные смеси. Но исследователи говорят, что в случае, когда симптомы лактазной недостаточности у новорожденных подтверждаются, лучше всего применять но-

вейшие препараты, содержащие фермент – лактазу. Для взрослых и старших детей, в принципе, подойдет диета и исключение некоторых молочных продуктов из рациона. При этом можно есть масло и твердые сыры, и обязательно помнить, что нужно постоянно пополнять недостаток полезных веществ в связи с диетой. На первом году жизни ребенка, когда готовят блюда для прикорма, используют немолочные продукты и специальные смеси без лактазы.

Глютеносная недостаточность – нарушение функций пищеварения и развитие синдрома мальабсорбции в связи с непереносимостью белка злаковых (глютена) – ржи, пшеницы, а также овса, ячменя, риса. Единственным эффективным способом лечения является применение диеты с исключением продуктов, содержащих глютен (аглютеносная диета). Хлеб и хлебные изделия рекомендуется готовить из пшеничного крахмала (освобожденного от глютена). Диета назначается на длительные сроки – месяцы, годы.

Конечно, лечить должны гастроэнтерологи, но консультация других специалистов (аллергологов, гепатологов, эндокринологов и др.) необходима для подбора правильного метода лечения.

– Как Вы относитесь к применению помимо лекарственных средств альтернативных методов лечения для больных с разными формами аллергии: методы игло-рефлексотерапии, гомеопатии, психотерапии, дыхательной гимнастики, «соляные шахты»?

– В настоящее время существует большой выбор бизнес-медицины, в каждом методе лечения есть свои механизмы воздействия на болезнь, на состояние организма. Некоторым действительно необходима до-

полнительная терапия, такие как иглорефлексотерапия, гомеопатия (на рынке много гомеопатических препаратов германского производства), психотерапия, дыхательная гимнастика (только правильно подобранной!!!).

«Соляные шахты» – разновидность климатотерапии. Суть метода заключается в лечении длительным пребыванием в условиях своеобразного микроклимата пещер, гротов, соляных копей, шахт. Спелеотерапия применяется для лечения больных с бронхиальной астмой и другими заболеваниями органов дыхания, гипертонической болезнью, заболеваниями суставов, для восстановления иммунитета, улучшает местную защиту от вирусов и бактерий, от возникновения инфекционных заболеваний и состояния усталости.

Горные камни, покрытые солью, выделяют вещество, восстанавливающее работу организма. Сегодняшняя статистика показывает, что спелеотерапия позволяет улучшить состояние: при бронхиальной астме легкого течения – в 99%, при бронхиальной астме средней тяжести – в 82%, при тяжелом течении – в 42,8%. У подавляющего большинства, прошедших спелеотерапию, стойкий эффект сохраняется от 2-х лет и более.

Самый главный вопрос в том, чтобы это была действительно спелеотерапия, а не вдыхание обычной пищевой соли в качестве ингаляционной терапии.

В Алматы настоящие соляные комнаты есть в санатории Алтын-Каргалы.

Но самые настоящие спелеокомнаты, построенные в 1970-х годах, находятся в санатории Киргизское взморье (Кыргызстан). В наше время мы можем позволить себе провести прекрасное лечение без использования лекарственных средств, детям помочь правильному развитию иммунной системы, чтобы они не страдали аллергическими заболеваниями, ОРВИ, гриппом.

– Существуют ли методы профилактики аллергических заболеваний?

– Учитывая рост количества больных аллергией, нам всем желательно избегать контакта с провоцирующими аллергенами. Также стоит принимать определенные меры предосторожности при рождении ребенка. Чтобы снизить риск:

- кормите ребенка грудью, пока возможно;
- при выборе детского питания следуйте указаниям врача;
- избегайте кормления ребенка коровьим молоком или продуктами из него до достижения ребенком одного года;
- мойте ребенка чистым детским мылом;
- не давайте ребенку животных белков (мясо, яйца, рыба и т.д.) до достижения пяти-месячного возраста;
- дождитесь результатов аллергических проб перед кормлением ребенка помидорами, апельсинами, клубникой, шоколадом, яйцами, рыбой и другой потенциально аллергенной пищей;
- при введении в рацион питания ребенка нового продукта, ограничьтесь для начала небольшим количеством;
- держите детскую в чистоте, ежедневно проветривайте и убирайте ее пылесосом, включая постель, избегайте пыли;
- покупайте игрушки из синтетических материалов, чтобы

избежать размножения в них клещей;

- не держите домашних животных, а если они уже есть, не давайте ребенку контактировать с ними; будьте внутренне готовы избавиться от них в случае осложнений;
- после покупки новой одежды сразу же стирайте ее;
- не покупайте одежды из чистой шерсти, так как она раздражает кожу;
- не используйте обильно детскую косметику;
- убедитесь в том, что в доме нет плесени;
- ограничивайте контакты с пылью растений;
- не курите в присутствии ребенка!
- следуйте советам врача, а не слухам о «чудесном исцелении» от аллергии!

Возникновение аллергии говорит о богатстве страны. Чем богаче страна, тем больше аллергических заболеваний. Желательно уменьшить контакт с провоцирующими факторами. Чем проще вы живете, тем меньше риск возникновения гиперзащитной реакции – аллергии.

Будьте здоровы!!!

С любовью и уважением,
Оксана Анатольевна.

Спасибо огромное за содержательную беседу.

*Вопросы задавала
Айгуль РАХМЕТОВА*

Митковская Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор международного уровня, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии АГИУВ.

Имеет более 10 патентов на изобретение в Казахстане, более пяти изобретений в России, два патента Евразийского уровня.

Является членом РААКИ (Российская Академия аллергологов и клинических иммунологов), ERS – Европейское респираторное общество. Опубликовано более 100 статей, методических и научных пособий. Член редакционного совета журнала «Медлайн-экспресс» (Санкт-Петербург, Россия).

В январе 2009 г. по инициативе О.А. Митковской открыта кафедра аллергологии и иммунологии АГИУВ.

НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие–2012» в номинации «Научно–медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



Лучший научно-медицинский журнал 2012 года

ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)
УРОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ДЕРМАТОЛОГИЯ. ВЕНЕРОЛОГИЯ (1 журнал/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

Резолюция

4-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания и 8-го заседания Президиума Глобального Альянса по респираторным заболеваниям Всемирной Организации Здравоохранения (GARD-WHO)

С 3 по 5 июля 2013 года в г. Астане в Экспо Центре «КОРМЕ» прошли 4-ый Национальный Конгресс по болезням органов дыхания и 8-ое заседание Президиума Глобального Альянса по респираторным заболеваниям Всемирной Организации Здравоохранения (GARD-WHO). Этот Конгресс во многом явился уникальным событием для медицинской общественности нашей страны. Впервые не только в Казахстане, но и в Центральной Азии, состоялось заседание Президиума GARD-WHO.



Программа Конгресса включала более 40 симпозиумов, прозвучало более 130 докладов. Проведены мастер-классы и клинические разборы по актуальным вопросам респираторной медицины.

В работе Конгресса приняли участие более 600 врачей разных специальностей, в том числе пульмонологи, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, фтизиатры, отоларингологи, реабилитологи, рентгенологи и др.

Помимо ряда ведущих отечественных специалистов в области респираторной медицины, в работе Конгресса приняли участие ведущие иностранные специалисты из 19 стран дальнего и ближнего зарубежья (Германия, Великобри-

тания, Швейцария, Финляндия, Италия, Португалия, Франция, Нидерланды, Польша, Турция, Чехия, Австралия, Тунис, Бангладеш, Бразилия, Вьетнам, Пакистан, Россия, Кыргызстан).

Обсуждена ситуация по болезням органов дыхания в разных странах. Повсеместно эта группа заболеваний занимает лидирующие позиции, как по распространенности, так и в структуре летальности. Кроме того, отмечается неуклонный рост числа патологий дыхательной системы. Это вызывает беспокойство, как среди мировой медицинской общественности, так и в целом в обществе. Аналогичная ситуация наблюдается и в Казахстане, что несомненно требу-

ет увеличения числа специалистов, работающих в области диагностики и лечения болезней органов дыхания, в том числе пульмонологов, торакальных хирургов, рентгенологов, функционалистов, эндоскопистов, реабилитологов и других. Необходимо развивать дальнейшее международное сотрудничество в области респираторной медицины, в том числе расширение возможностей казахстанских специалистов прохождения стажировок в ведущих мировых клиниках, занимающихся проблемами болезней органов дыхания.

Были освещены вопросы наиболее значимых проблем в области пульмонологии, торакальной хирургии, лабораторно-инстру-

ментальной диагностики заболеваний органов дыхания. Продемонстрированы возможности диагностики и терапии респираторных патологий в условиях клиник Казахстана и достижения мировой медицины. Были озвучены достижения казахстанской пульмонологии, фтизиатрии, торакальной хирургии, реанимационной службы. Специалисты Республики имели возможность ознакомиться с последними мировыми достижениями в области респираторной медицины.

В рамках конгресса проведены заседания Исполнительных комитетов GARD-WHO и Евро-Азиатского Респираторного Общества (ЕАРО).

Одним из актуальных вопросов, в завершении Конгресса, стал симпозиум по организации респираторной медицины в Республике Казахстан, где были доложены состояние и достижения в области отечественной пульмонологии, фтизиатрии и торакальной хирургии; обоснована необходимость увеличения количества пульмонологов и торакальных хирургов с качественной подготовкой как в пределах республики, так и в ведущих зарубежных клиниках. Озвучены результаты адаптации клинических руководств по пульмонологии в Казахстане; а также опыт орга-



В результате совместного обсуждения организаторов здравоохранения и специалистов республиканского и регионального уровня при участии представителей Исполнительных комитетов Казахстанского респираторного общества, ЕАРО и GARD-WHO были выработаны следующие наиболее значимые аспекты:

- Принять новый план действий ВОЗ по снижению бремени и смертности от острых и хронических респираторных заболеваний.
- Разработать и принять положение о пульмонологической службе в Республике Казахстан.
- Увеличить количество врачей-пульмонологов, торакальных хирургов, реабилитологов и др. (в условиях первичной переподготовки,

атров, торакальных хирургов.

- Расширить сеть пульмонологических кабинетов в амбулаторной сети республики.
- Внедрить международные стандарты диагностики и лечения болезней органов дыхания.
- Утвердить медико-экономические тарифы в соответствии с необходимым объемом диагностики и лечения болезней органов дыхания.
- Создать научно-методический организационный отдел респираторной медицины на базе ННМЦ.

С учетом быстрого роста уровня антибиотикорезистентности в отдельных регионах страны и РК в целом, рекомендовать прекратить практику свободного (безрецептурного) отпуска лекарственных средств через аптечную сеть.

Опираясь на результаты работы Фтизиопульмонологического Совета при Управлении здравоохранения города Астана, рассмотреть целесообразность создания консультативных комиссий в областных центрах в составе пульмонолога, фтизиатра, рентгенолога, онколога, торакального хирурга для диагностики и определения дальнейшей тактики в сложных клинических ситуациях.

Усилить взаимодействие между пульмонологами и фтизиатрами в рамках ПМСР как на этапе диагностики, так лечения и реабилитации пациентов с учетом опыта работы специалистов города Астаны.

*Организационный
комитет Конгресса*



низации службы и инновации респираторной медицины в г. Астана. В рамках данного симпозиума была озвучена данная резолюция.

резидентуры, магистратуры и PhD-докторантуры).

- Повышение престижа специалистов пульмонологов, фтизи-

Терапия ХОБЛ: вчера, сегодня, завтра

В Астане в рамках IV Национального конгресса по болезням органов дыхания и восьмого совещания Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями состоялся симпозиум «От пациента до лекарства» по обмену опытом в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Почетным гостем мероприятия, которое прошло при поддержке компании «Берингер Ингельхайм», стал главный терапевт России, академик РАМН, профессор Александр Григорьевич Чучалин. В качестве спикеров выступили главный пульмонолог Москвы, профессор Андрей Stanisлавович Белевский и заместитель директора НИИ пульмонологии ФМБА России, профессор Сергей Николаевич Авдеев

По мнению специалистов, сегодня хроническая обструктивная болезнь легких – самое распространенное и недостаточно контролируемое хроническое заболевание дыхательной системы, причем число заболевших постоянно растет. Согласно данным ВОЗ, этот вид заболевания уверенно держит планку четвертого места по летальным исходам во всем мире, грозя через некоторое время подняться на третье, «поборов» даже рак.

«Во всем мире ежегодно по разным причинам умирает 56 миллионов человек, – говорит профессор Александр Чучалин. – Однако 39 процентов из этого количества – по причине болезней органов дыхания». По его словам, эти болезни объединяет фактор риска с такими монстрами, как рак и сердечно-сосудистые заболевания.

Основными причинами болезней органов дыхания ВОЗ называет такие факторы, как изменение климата, воздействие неблагоприятной окружающей среды, рост городов, увеличение количества автотранспорта, курение, выбросы промышленных предприятий, увеличение количества различных вирусных заболеваний и даже устойчивость многих микроорганизмов к существующим антибактериальным препаратам.

Не случайно на симпозиуме об-



суждались возможности, которые представляют класс препаратов в терапии ХОБЛ, рассматривались вопросы фенотипирования пациентов с ХОБЛ, а также необходимость персонализации терапии в зависимости от преобладающего фенотипа заболевания. Подробному разбору подвергся и фенотип пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями в анамнезе, как предпочтительный для терапии тиотропием бромидом.

По словам Александра Григорьевича, не так давно врачи всего мира совершенно не «подозревали» насколько ХОБЛ опасна – прежде всего, тем, что прогрессируя, болезнь поражает все отделы дыхательной системы человека. «Кашель, мокрота, одышка и хрипы при физической нагрузке всегда

недооценивались как грозные симптомы, хотя через 10–15 лет развития болезни, да еще при отсутствии лечения, человек становится инвалидом», – отметил профессор.

Сегодня ХОБЛ страдает 210 миллионов человек в мире, а каждые 10 секунд от нее умирает один человек. Однако, как подчеркивает главный терапевт РФ, «официальная статистика зачастую грешит цифрами значительно ниже реальной картины». При этом «люди до последнего не обращаются к врачам, а когда приходят, то последствия заболевания зачастую становятся необратимыми».

Объединяющим фактором риска здесь является курение, депрессивные состояния, как, например, в финно-угорской группе: по представленным данным ВОЗ, к подобным проявлениям наиболее склонны финны, датчане, шведы.

Чтобы вовремя выявлять заболевание у пациентов – так называемых потенциальных кандидатов на ХОБЛ, НИИ пульмонологии под руководством главного терапевта России разработал пульмомобиль – передвижную лабораторию, которая за день способна продиагностировать до 50 человек, обследуя респираторную и сердечно-сосудистую системы.

«Сейчас очень популярны проекты, когда врач не должен ждать, а должен сам идти навстречу пациенту», – полагает Александр Григорьевич. По его словам, даже пульмомобиль для этого был усовершенствован – от него осталось три кейса, чтобы проверять состояние сосудов, сердца, а также эндокринную систему. «Это гораздо экономичнее, а главное – сочетаются высокое качество и портативность». В то же время профессор считает, что помимо приборов, главное – это хорошо подготовленный персонал.

Немаловажным, по его мнению, может стать разработка и внедрение своеобразных опросников на основе ВОЗ. «То есть, общаясь с населением, необходимо беседовать в формате вопрос-ответ. Правда, в России зачастую плохо на это реагируют, попросту не понимая сути самого вопроса», – сетует Чучалин.

Между тем, эксперты-пульмонологи всего мира признают, что при лечении ХОБЛ в разных странах специалисты сталкиваются с абсолютно одинаковыми проблемами. «Можно говорить о лекарствах, о новых технологиях, но главное – это барьер между врачом и пациентом», – уверен ведущий терапевт России.

Поэтому решение о введении вопросников как в России, так и в Казахстане очень важно, подчеркивает Александр Григорьевич. Особенно учитывая заявления двух мировых ведущих эпидемиологов ВОЗ – Гарсиа Лопеса и Энди Муррея, которые утверждают, что болезни органов дыхания во всем мире будут только возрастать.



В ответ на это, профессор Андрей Белевский предлагает улучшение социальных функций и физических возможностей пациентов, потому что даже одышка, по его словам, приводит к нарушению социальных связей пациента, который начинает вести малоподвижный образ жизни. «Когда мы лечим больных ХОБЛ, в первую очередь мы думаем – что за человек перед

нами, – говорит он. – И, главное, смотрим на наличие или отсутствие физической активности». Как правило, у женщин данная проблема выявляется чаще, чем у мужчин. Изменить такой порядок вещей Андрей Станиславович предлагает с помощью препарата тиотропия бромида. По его исследованиям, прием данного препарата позволяет за 45 дней увеличить на 1 минуту 45 секунд двигательную активность пациента. Что очень даже немало, полагает профессор. Если же к приему лекарственных препаратов добавить физическую тренировку, то эффект может увеличиться до 42 процентов.

Подтверждает Андрей Белевский и синдром депрессивного состояния у больных ХОБЛ, которым страдают около 70 процентов больных. Прием антидепрессантов, считает профессор, дает эффект только к концу третьей недели, а до того времени пациенту необходимо быть очень пунктуальным в приеме лекарственных препаратов, что, к сожалению, бывает далеко не всегда.

Еще одной проблемой главный пульмонолог Москвы называет качество жизни больных, из-за чего «пациент не сразу обращается к врачу, он терпит от 10 до 20 дней».

Выход, по его мнению, наличие физических нагрузок и тренировок. «По большому счету, пациент зачастую не очень понимает – что с ним происходит, не соблюдает указаний врача, – уверен профессор. – Необходимо уделять ему больше внимания, и тогда мы добьемся большего эффекта. Например, если это будет 5 минут, то эффект будет 20 процентов, если это будет 20 минут, то эффект достигнет 70 процентов».

Называет профессор и некоторые особенности протекания болезни ХОБЛ у мужчин и женщин, на которые специалисту необходимо обращать внимание. Так, по его данным, легкие женщин более уязвимы к табаку и биомассе (то есть продуктам горения угля, кизяка и т.п.). У мужчин депрессия случается чаще, но у женщин она протека-



ет тяжелее. Кроме того, пациенты, больные ХОБЛ, плохо воспринимают психотерапию – как мужчины, так и женщины. Выход – применение антидепрессантов, о чем уже было сказано выше.

Профессор Сергей Авдеев предлагает продвинуться в решении этого вопроса еще дальше. Первое и главное, по его мнению, это – терапия, которая направлена на предупреждение прогрессирования заболевания и обострений ХОБЛ. При этом длительно действующие антихолинергические средства играют ведущую роль в лечении и предупреждении обострений ХОБЛ.

Пока во всем мире зарегистрирован только один препарат – тиотропия бромид, – говорит Сергей Николаевич.

Миф о том, что современные лекарства ничего не решают, надо развенчивать, добавляет он. Например, 10 лет назад для лечения ХОБЛ не было почти ничего. Сегодня же необходимо обратить внимание на изучение обострений заболевания, поскольку это напрямую влияет на продолжительность и качество жизни пациента с ХОБЛ.

Кроме того, эксперт упоминает о бронходилататорах, длительное воздействие которых позволяет добиться наилучшего результата, замедляя течение болезни и способствуя уменьшению летальных исходов от ХОБЛ на 23 процента.

Подготовила Дана МУСИНА

SPI.KZ.2013.11

Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств



Косарев В.В., Бабанов С.А.

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

В статье описываются особенности клинической картины, диагностики, лечения и профилактики при поражениях легких, являющихся как результатом ятрогенного воздействия, так и следствием профессионального контакта с лекарственным препаратом. Приводятся особенности поражения легких при воздействии антибактериальных, антигипертензивных, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, при цитостатической терапии.

Несомненно, что проблема изучения осложнений, вызванных лекарственными средствами, появилась с момента начала массового промышленного производства и использования лекарственных препаратов. Так, например, в 1937 г. в США в результате применения сульфаниламида, растворенного в токсическом веществе диэтиленгликоле, погибли 107 больных. Похожая ситуация повторилась через 60 лет в Гаити, где 109 детей получили отравления различной степени тяжести при приеме сиропа ацетаминофена, содержащего примеси диэтиленгликоля. При этом 88 детей погибли из-за развившейся острой почечной недостаточности. Во Франции в 1954 г. отравление препаратом сталинол привело к гибели 100 человек, в результате талидомидовой трагедии пострадали тысячи новорожденных [1-2]. По данным эпидемиологических исследований, побочные эффекты лекарственной терапии в США и Канаде выходят на 5-6-е место в структуре смертности (J. Lazarou и соавт., 1998). Частота развития их достигает 17% у госпитализированных больных и 4-6% у амбулаторных пациентов.

За последние 10 лет с фармацевтического рынка Европейского союза по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было отозвано 120 препаратов, причем 33% из них в первые 2 года продаж. По данным руководителя Федерального центра экспертизы безопасности лекарственных средств Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России член-корреспондента РАМН В.К. Лепехина, в 2010 г. в Российской Федерации было собрано 9404 сообщения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств и их неэффективности, тяжелые осложнения получили 5 тыс человек, 79 – скончались. При этом по расчетам экспертов ВОЗ, при населении страны в 140 млн человек число таких фактов должно фиксироваться не менее 40-60 тыс ежегодно.

Лекарственная болезнь, выделенная Е.М. Тареевым (1955), как самостоятельная нозологическая единица, получает в наше время все большее распространение. При этом достаточно большое количество побочных реакций лекарственной терапии приходится на

лекарственные поражения легких. Впервые лекарственное поражение легких описано 130 лет W. Osler в 1882 г. у больного с некардиогенным отеком легкого, развившимся вследствие приема опиатов.

Выделяют следующие варианты лекарственной болезни легких: синдром нарушения дыхания, легочная эозинофильная инфильтрация, бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, интерстициальный пневмонит, некардиогенный отек легких, легочные васкулопатии, лекарственно-индуцированная системная красная волчанка, плевральный выпот [1, 3, 4, 6].

А. Tonnel делит медикаментозные поражения легких на 4 группы. К первой относятся осложнения, обусловленные развитием альвеолярной гиповентиляции центрального происхождения. Этот вид легочной патологии чаще развивается при введении морфия, опиатов, барбитуратов, антигистаминных средств, при оксигенотерапии. Вторая группа осложнений связана с нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия. Реакции развиваются вследствие приема ингибиторов

карбоангидразы, этакриновой кислоты. К третьей группе относятся осложнения, вызванные увеличением энергетических затрат при применении аналептиков дыхания. Наконец, четвертая группа осложнений зависит от ухудшения проходимости дыхательных путей в основном за счет препаратов, повышающих бронхиальную секрецию. Среди реакций на медикаменты со стороны респираторного тракта характерны бронхоспазм, эозинофильная инфильтрация легких, поражение легких при развитии медикаментозной красной волчанки, внутриальвеолярный фибриноидный отек и фиброз, острый отек легких, медиастинальная лимфаденопатия.

Чаще всего как осложнение медикаментозной терапии наблюдается бронхоспазм, причиной которого могут быть антибиотики, сульфаниламиды и другие препараты. Бронхоспастическое действие оказывают β -адреноблокаторы, холиномиметики, симпатолитики.

Клинические проявления

Возможно угнетение дыхания центрального генеза (вплоть до его остановки), наступающее при применении наркотиков, снотворных и седативных препаратов либо вследствие гиперчувствительности к ним, либо при сочетанном назначении этих средств без учета наблюдаемого в определенных условиях их взаимопопотенцирующего действия. Нарушения дыхания могут наступать и за счет куреподобного действия некоторых медикаментов, вызывающих нервно-мышечный блок дыхательной мускулатуры [1, 2]. Известно, например, что эффект миорелаксантов усиливается при обеднении организма калием вследствие применения диуретических средств, при дыхательном ацидозе, при сочетании миорелаксантов с такими антибиотиками, как стрептомицин, неомицин, канамицин.

Поражения верхних дыхательных путей

Основное проявление лекар-

ственных поражений верхних дыхательных путей – аллергический ринит, проявляющийся гиперемией и отеком слизистой оболочки носа, зудом, ринореей [3, 10, 12]. Причиной отека гортани, паралича ее мышц или кандидамикоза могут быть андрогены и анаболические стероиды.

Бронхоспазм и гиперреактивность дыхательных путей возникают при приеме разнообразных лекарственных препаратов: препаратов группы пенициллина, β -блокаторов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Развитие синдрома удушья у недоношенных детей возможно при назначении антибиотика клиндамицина, который в своем составе содержит бензиловый спирт, являющийся причиной развивающейся у детей патологии: дыхательный коллапс, который может окончиться летальным исходом. Бензиловый спирт также входит в состав растворимого консерванта анальгетика клоникса (клониксин), противоанемического препарата феррлецита [2]. Лечение: отмена препарата, реанимационные мероприятия. Профилактика: запрещение использования у недоношенных детей (и новорожденных) препаратов, содержащих бензиловый спирт.

Ацетилсалициловая кислота вызывает триаду симптомов в виде астмы, полипоза носа, гиперчувствительной реакции. Первые проявления вазомоторного ринита сопровождаются водянистыми выделениями из носа, в последующем присоединяются полипы в носу, и большинство больных с реакцией на ацетилсалициловую кислоту с 20-30-летнего возраста демонстрируют развернутую картину астмы. Кроме того, ацетилсалициловая кислота вызывает следующие побочные эффекты: НПВС-гастропатия (диспепсия, боль в эпигастриальной области, изжога, тошнота и рвота, тяжелые кровотечения в ЖКТ), возможны нарушения функции печени и/или

почек, синдром Рее у детей (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности), снижение остроты слуха, нарушение зрения, интерстициальный нефрит, преренальная азотемия с повышением уровня креатинина крови и гиперкальциемией, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, заболевания крови, асептический менингит, усиление симптомов застойной сердечной недостаточности, отеки, повышение уровня аминотрансфераз в крови.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут вызывать сухой кашель и явления бронхиальной обструкции. Предполагается, что в патогенезе подобного кашлевого синдрома ведущую роль играют накапливающиеся в легочной ткани провоспалительные медиаторы (брадикинин, простагландины), которые резко повышают кашлевой рефлекс. При этом у больных астмой брадикинин может также усиливать бронхообструкцию. Кроме того, иАПФ способны увеличивать продукцию NO в дыхательных путях, что может стимулировать кашлевой рефлекс и приводить к развитию бронхоспазма. После отмены лечения кашель прекращается в течение 10 дней.

Кроме того, ингибиторы АПФ вызывают следующие побочные эффекты: угнетение ЦНС, депрессия, атаксия, судороги, сонливость или бессонница, периферическая нейропатия, нарушения зрения, вкуса, обоняния, звон в ушах, конъюнктивит, слезотечение, гипотония, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (как следствие гипотонии), нарушение ритма сердца (предсердная тахикардия, мерцательная аритмия), ортостатическая гипотензия, приступ стенокардии, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, диспноэ, ринорея, стоматит, ксеростомия, глоссит, анорексия, диспепсия, мелена, запор, панкреатит, нарушение функций печени (холестатический гепатит, гепатоцеллю-

лярный некроз), дисфункция почек, олигоурия, инфекции мочевыводящих путей, гинекомастия, импотенция, нейтропения, тромбоцитопения, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, опоясывающий лишай, алоpecia, фотодерматит, аллергические реакции (синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок и др.).

β -Блокаторы, даже кардиоселективные, могут стимулировать бронхоспазм. Также при применении β -адреноблокатора проктолола возможно развитие специфического лекарственного синдрома, связанного в том числе и с поражением легочной ткани (проктолола синдром).

Проктолола синдром

Проктолол (β -адреноблокатор) вызывает образование специфических антител, угнетает секрецию лизоцима, обуславливая развитие иммунного симптомокомплекса с вовлечением в патологический процесс кожи, глаз и брюшины. Отдельные признаки синдрома проктолола (поражение глаз либо псориазные изменения кожи, реже склерозирующий перитонит) могут развиваться как побочное действие и других β -адреноблокаторов (пропранолол, тимолол и др.). В симптоматику синдрома проктолола может быть включен и фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности (причем фиброз может развиваться и через много месяцев после окончания лечения), а также – глухота, билиарный цирроз печени, болезнь Пейрони и контрактура Дюпюитрена. Также у больных могут развиваться кератопатии, конъюнктивиты, на коже появляется сыпь, крапивница, возникают лихеноидные изменения, васкулиты, псориаз. Необходима отмена β -адреноблокаторов, назначение глюкокортикостероидов, симптоматическая терапия. Необходим фармакодинамический контроль.

Также при применении β -адреноблокаторов могут наблюдаться и другие побочные эффек-

ты, не связанные с поражением органов дыхания. Возможны головокружение, инсомния, астения, депрессия, сонливость, беспокойство, парестезии (ощущение холода в конечностях), галлюцинации, нарушение мышления, концентрации внимания, ориентации во времени и пространстве, равновесия, эмоциональная лабильность, шум в ушах, конъюнктивит, расстройства зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, судороги. Также возможны брадикардия, аритмия, сердцебиение, атриовентрикулярная блокада, гипотензия, сердечная недостаточность, перемежающаяся хромота, васкулит, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, диарея, диспептические явления, ишемический колит, тромбоз мезентериальной артерии, периферические отеки, снижение либидо, импотенция, почечная колика. Со стороны кожных покровов: сыпь, акне, экземопоподобные реакции, пруриго, покраснение кожных покровов, гипергидроз, дерматит, алоpecia.

Введение высоких доз β -адреномиметиков ингаляторно иногда вызывает парадоксальную β -адренергическую блокаду. При длительном применении β -адреностимуляторов к ним развивается резистентность, после перерыва в приеме препаратов их бронхорасширяющее действие восстанавливается. Снижение эффективности β -адреностимуляторов и, как следствие, ухудшение бронхиальной проходимости связаны с десенситизацией β_2 -адренорецепторов и уменьшением их плотности вследствие длительного воздействия агонистов, а также с развитием синдрома «рикошета», характеризующегося резким бронхоспазмом. Толерантность к препаратам чаще развивается при ингаляционном пути введения. Синдром «рикошета» вызван блокадой β_2 -адренорецепторов бронхов продуктами метаболизма и нарушением дренажной функции бронхиального дерева из-за развития синдрома «замыкания легких». Резкое ухудшение бронхиальной

проходимости может приводить к развитию «немного легкого» вследствие закупорки бронхиального дерева вязким секретом.

Метахолин, неостигмин или сукцинилхолин имеют холинергические свойства и могут также вызывать бронхоспазм за счет нарушения баланса между холинергическим и адренергическим иннервированием дыхательных путей. Приступы удушья осложняют введение простагландинов, которые используются в акушерстве и гинекологии для прерывания беременности (мифепристон).

Также возможны изменения со стороны органов дыхания (прежде всего профессиональная бронхиальная астма) при профессиональном контакте у медиков и фармацевтических работников с различными лекарственными средствами. Существенная часть больных профессиональной бронхиальной астмой – медики (вызывают астму латекс, псилиум, дезинфекционные вещества – сульфатазол, хлорамин, формальдегид, глутаральдегид; в анестезиологии – энфлюран), фармацевты (антибиотики, растительное лекарственное сырье), лаборанты (химические компоненты диагностических наборов, антибиотики, дезинфекционные вещества), работники вивариев (из-за воздействия перхоти, слюны животных и белков мочи животных высокой молекулярной массы) и фармацевтических производств (антибиотики, метилдопа, циметидин, сальбутамол, пиперазин). Одна из причин бронхиальной астмы у медицинских работников – растительный продукт латекс, особенно его порошковая форма, используемая для припудривания резиновых перчаток. Первое описание перчаточной аллергии опубликовано в 1927 г. А за период с 1989 по 1993 гг., по данным A. Heese (1995), число случаев тяжелой аллергии на латекс возросло в 8,4 раза, при этом увеличилась доля тяжелых форм.

Легочные лекарственные эозинофилии (по типу пневмонической реакции) вызывают ацетилсалици-

ловая кислота, ПАСК, пенициллин, стрептомицин, сульфаниламиды, фурадонин (нитрофурантоин), хлорпропамид, инсулин и др. Прогноз аллергических лекарственных пневмоний обычно хороший: они, как правило, являются быстропроходящими, разрешаются полностью, без последующего пневмофиброза [3, 10].

Леффлера синдром (впервые описан в 1952 г.). Один из типов эозинофильной инфильтрации легких, развивающийся под влиянием сульфаниламидов, реже – ацетилсалициловой кислоты. Это транзиторная инфильтрация с сопутствующей эозинофилией крови. Синдром Леффлера лекарственного генеза развивается относительно часто при лечении сульфаниламидами, особенно при повторном применении. Обычно выявляется при рентгенологическом исследовании (инфильтративные тени), инфильтраты быстро и бесследно рассасываются при отмене препаратов. Иногда при эозинофильной инфильтрации легких больные жалуются на ухудшение самочувствия, повышение температуры (до субфебрильных цифр), кашель, отделение слизистой мокроты, которая может иметь канареечный цвет, металлический привкус и содержать примесь крови. Над инфильтратами могут выслушиваться влажные хрипы, шум трения плевры. Главная особенность периферической крови – эозинофилия, сопровождаемая лейкоцитозом. Обычно рентгенологические изменения (их динамика) опережают изменения в крови. В мокроте обнаруживаются эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена. При возникновении необходима отмена препарата; регулярное исследование крови при лечении сульфаниламидами, рентгенологический контроль при появлении физических изменений в легких.

Облитерирующий бронхолит описан в связи с приемом нитрофуранов, сульфаниламидов, пенициллинов, наркотических препаратов, цитостатиков, солей золота, аспирации минеральных масел. Основ-

ным морфологическим субстратом бронхолитов является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной ткани, формированием в альвеолах и бронхиолах фибротических масс – телец Массона. Клинически у таких больных обнаруживается смешанный тип дыхательных нарушений, в том числе с преобладанием рестрикции. Отмена причинно значимых лекарственных препаратов при облитерирующем бронхолите, как правило, не сопровождается восстановлением морфофункциональных нарушений органов дыхания. В большинстве случаев при лекарственном облитерирующем бронхолите имеет место плохой ответ на терапию глюкокортикостероидами, цитостатиками.

Некардиогенный отек легких

Лекарственно-индуцированный (некардиогенный) отек легких развивается при применении наркотических анальгетиков, нестероидных протитивовоспалительных лекарственных средств, высоких доз β_2 -агонистов при их внутривенном введении, гидрохлоротиозида, пенициллина, колхицина, циклофосфамида, метотрексата, нитрофуранов, трициклических антидепрессантов, героина («героиновое» легкое), нифедипина, простагличина, рентгеноконтрастных средств, при проведении гемотрансфузии [9, 14]. При лечении цитостатиками отек легких, по некоторым данным, возникает у 20% больных. Интоксикация салицилатами сопровождается потерей сознания, метаболическими нарушениями, лихорадкой. К факторам риска относятся пожилой возраст, длительный анамнез курения.

В основе патогенеза болезни лежит повреждение легочного эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости. Характерна одышка, двусторонняя легочная инфильтрация, размеры сердца при этом не меняются. Среди более редких причин отека легких известны ди-

уретики. В патогенезе побочных эффектов терапии диуретиками участвуют реакции гиперчувствительности. Заболевание проявляется остро, уже через 20-60 мин при системном введении. Появляются кашель, одышка, боли в грудной клетке, повышение или падение уровня артериального давления, в легких выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, цианоз, реже – лихорадка. Прогноз при отеке легких, вызванном диуретиками, благоприятный, заболевание достаточно быстро купируется при отмене препарата.

Появляется все больше данных о легочной токсичности препаратов, регулирующих липидный обмен, в частности симвастатина. Статины вызывают изменения в легких по типу фосфолипидоза. Морфологическая картина легочных поражений, вызванных статинами, имеет сходство с вариантами интерстициальной пневмонии с острым бронхолитом.

Легочные лекарственные васкулопатии

Возможны следующие типы легочных сосудистых нарушений, вызванных лекарствами: легочная гипертензия, легочный эмболический синдром, легочное кровотечение.

Легочная гипертензия определяется как повышение среднего давления в легочной артерии на 5-10 мм рт.ст. выше нормальных показателей (9-18 мм рт.ст.). С середины 50-х годов прошлого века в Европе наблюдается рост заболеваемости легочной гипертензией, что было связано с бесконтрольным приемом препаратов, угнетающих аппетит, злоупотреблением наркотиками. Препараты и токсины, связанные с развитием легочной гипертензии – ранее использовавшиеся аминорекс, амфетамины, а также кокаин. Применение этих лекарственных средств на протяжении более чем 3 мес повышает риск развития легочной гипертензии в 30 раз (по сравнению со здоровым населением). Считают, что развитие легочной гипертензии может

быть опосредовано нарушением функционирования транспортера серотонина, который локализуется в гладких мышцах сосудов легочного бассейна. Подозрение на возникновение легочной гипертензии должно возникнуть при появлении таких общих симптомов, как одышка, усталость, слабость, боль в груди (по типу стенокардии), сердцебиение, синкопальное состояние, кашель (иногда кровохарканье), тяжесть в правом подреберье и увеличение объема живота. Заболевание протекает тяжело, прогноз неблагоприятный.

Легочный эмболический синдром (тромбоэмболия легочной артерии) возникает при использовании оральных контрацептивов вследствие эстрогензависимого влияния на печеночный метаболизм факторов свертывания. Дополнительными факторами риска являются ожирение, курение, варикозная болезнь нижних конечностей, наследственная предрасположенность к тромбофилии. Также возможны индуцированные эмболические явления при введении маслосодержащих средств, контрастов для лимфангиографии. Это приводит к широко распространенным окклюзиям легочных капилляров каплями липида от 24 до 48 ч после введения. Легочный эмболический синдром также встречается при героиновой наркомании из-за инородных тел, содержащихся в разбавителях наркотика или для его фильтрации перед внутривенным введением (тальк, лактоза, сода, крахмал и т.п.). Самое частое проявление тромбоэмболии легочной артерии – одышка и учащенное дыхание. Одышка возникает внезапно. Женщина, у которой тромбоэмболия легочной артерии возникла как осложнение при приеме гормональных контрацептивов (или больной героиновой наркоманией) лучше чувствуют себя в положении лежа. Боль в грудной клетке имеет различный характер. Могут быть сильные болевые ощущения или дискомфорт в грудной клетке. Изредка возникает кровохарканье. Может появиться

цианоз – синюшная окраска носа, губ, ушей или бледность. В легких выслушиваются хрипы, над областью сердца – систолический шум. На ЭКГ выявляют признаки острого легочного сердца. На эхокардиограмме находят тромбы в правых отделах сердца и легочных артериях, признаки нарушения функции правого желудочка. На рентгенограмме выявляют изменения в легких. Самый надежный метод диагностики тромбоэмболии легочной артерии – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, особенно в первые сутки. Это исследование сосудов легких с помощью контрастных веществ. Применяются еще спиральная компьютерная томография легких и магниторезонансная томография. При риске развития тромбоэмболических осложнений необходим контроль состояния легочной перфузии, коагулограммы.

Легочное кровотечение может быть осложнением системной антикоагулянтной терапии, в том числе и низкомолекулярных гепаринов. Также легочное кровотечение возможно при применении нитрофуранов, D-пенициллина, ацетилсалициловой кислоты, аллопуринола, азатиоприна, клопидогреля, ретиноевой кислоты, гидралазина, пенициллина, тиоурацила. Поражение легочной ткани может сочетаться с признаками микрополиангиита. Легочное кровотечение при лечении цитостатиками связано с развитием лекарственнообусловленного легочно-почечного синдрома по типу синдрома Гудпасчера.

При легочном кровотечении кровь откашливается в значительном количестве одномоментно, непрерывно или с перерывами. В зависимости от количества выделенной крови различают кровотечения малые (до 100 мл), средние (до 500 мл) и большие, или профузные (свыше 500 мл). При этом следует иметь в виду, что больные и их окружающие склонны преувеличивать количество выделенной крови. Часть крови из дыхательных путей больные могут не откашливать,

а аспирировать или заглатывать. Поэтому количественная оценка потери крови при легочном кровотечении всегда приблизительная. Профузное легочное кровотечение представляет большую опасность для жизни и может быстро привести к смерти. Диагноз легочных геморрагий при отсутствии профузного кровотечения подтверждается в том числе и результатами анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в которой обнаруживается большое количество эритроцитов.

Лекарственное поражение плевры

При проведении лучевой терапии или лечении пропранололом возможен фиброз плевры, а алкалоиды спорыньи (метисергид, эрготамин) вызывают склероз плевры, ретроперитонеальный фиброз и фиброзное утолщение створок клапанов сердца.

Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром

Развивается при применении гидралазина, прокаинамида, гуанидина, дифенина, пенициллина, изониазида, интерферона-α, метилдопы, хлорпромазина, проктолола, аминазина, фенитоина, карбамазепина. В результате взаимодействия с указанными препаратами нуклеиновые кислоты приобретают иммуногенные свойства, следствием чего является образование антинуклеарных антител. Особенностью лекарственного синдрома системной красной волчанки (в отличие от спонтанного заболевания) является более частое поражение легких, чем почек. В основе синдрома лежит генерализованное поражение сосудов и соединительной ткани аутоиммунной природы с выраженной ядерной патологией.

Для клиники синдрома системной красной волчанки характерны: суставной синдром, поражение кожи, полисерозит (классическая триада), а также вовлечение в процесс внутренних органов (легкие, сердце, почки), нервной системы.

Наблюдаются слабость, лихорадка, миалгии, артриты, серозиты, поражение легких, кожные проявления в виде эритематозной сыпи, васкулита.

Характерен плевральный выпот без множественной инфильтрации легочной ткани, пневмонитом. Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия менее постоянны, а поражение почек (в отличие от системной красной волчанки) не является характерным. Лекарственная волчанка при приеме гидралазина встречается после длительной терапии относительно высокими суточными дозами, то есть более 3 мес со средней суточной дозой от 300 до 400 мг в день.

При гидралазин-индуцированной волчанке проявления могут сохраниться в течение месяцев или лет после прекращения использования лекарственного препарата. Лечение: глюкокортикостероиды, симптоматическое.

Фиброзирующий альвеолит (экзогенный аллергический альвеолит)

Возможен при приеме цитостатиков, нитрофуранов, амиодарона. Амиодарон – препарат, обладающий антиаритмической активностью и доказанной легочной токсичностью. Последняя обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани [9, 13, 15, 17].

Случаи острого амиодаронового легкого описаны после оперативных вмешательств на сердце или легких. Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска острого «амиодаронового» легкого. Оно манифестирует одышкой, тяжелой гипоксемией, картиной острого респираторного дистресс-синдрома, диффузными альвеолярными и интерстициальными затемнениями. Летальность при остром амиодароновом легком достаточно высока, несмотря на своевременную отмену препарата и применение системных глюко-

кортикостероидов.

Хроническая форма амиодаронового легкого развивается во временном интервале от нескольких недель до нескольких лет при лечении амиодароном. В клинической картине выделяют одышку, сухой кашель, снижение массы тела, недомогание, умеренную лихорадку, редко малоинтенсивный болевой синдром, обусловленный поражением плевры. Наблюдается лейкоцитоз, повышение уровня лактатдегидрогеназы. Определяются билатеральные, асимметричные, интерстициальные инфильтраты. При анализе цитоза жидкости бронхоальвеолярного лаважа определяется нейтрофилез, лимфоцитоз, возможно обнаружение пенистых макрофагов. Возможно развитие необратимого пневмофиброза. При приеме амиодарона с целью профилактики и ранней диагностики амиодаронового легкого необходим мониторинг функции внешнего дыхания с определением показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха и проведение стандартной рентгенографии легких не реже одного раза в год.

Также для применения амиодарона характерны другие побочные эффекты. Так, одним из относительно частых побочных эффектов амиодарона является его влияние на функцию щитовидной железы. Это связано с высоким содержанием йода в препарате. При назначении амиодарона в дозе 200-600 мг/сут пациент получает 6-18 мг свободного йода ежедневно, что в 50 раз превышает оптимальное количество этого элемента. Кроме этого, амиодарон нарушает периферическую конверсию трийодтиронина в тироксин, что может приводить к повышению уровня трийодтиронина. Наиболее часто (около 6% случаев) это воздействие проявляется в виде гипотиреоза. Также возможен амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

На фоне приема амиодарона могут развиваться побочные эффекты и со стороны кожи. Они выражаются в изменении цвета кожных покровов при длительном

приеме за счет отложения препарата в коже. Амиодарон может откладываться также и в роговице глаза, приводя к появлению радужного ореола при взгляде на светящиеся объекты и снижению зрения. Кроме этого, наблюдается повышение чувствительности кожи к ультрафиолету. В связи с этим пациентам, получающим амиодарон, рекомендуется избегать действия прямых солнечных лучей и использовать солнцезащитные кремы с высоким коэффициентом защиты. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются болями в животе, тошнотой, рвотой и снижением аппетита. При снижении дозы эти явления обычно проходят.

К другим, редко возникающим побочным эффектам амиодарона относится поражение печени, выражающееся, как правило, в виде бессимптомного повышения печеночных трансаминаз. В редких случаях может развиваться токсический гепатит. На фоне приема амиодарона могут развиваться и неврологические нарушения в виде атаксии, парестезии, тремора и периферической полинейропатии. Частота этих явлений составляет 0,3% в год.

Метотрексатовое легкое может развиваться при любой продолжительности приема препарата, но риск возникновения лекарственного поражения легких выше в течение 1-го года терапии. К факторам риска метотрексатового легкого относят: диабет, гипоальбуминемию, поражения легких при ревматоидном артрите, пожилой возраст. Изменения в легочной ткани при метотрексатовой пневмопатии носят диффузный характер [16]. Возможны разные патогистологические варианты метотрексатового легкого: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организирующаяся, эозинофильная пневмония и др. Кроме того, возможно развитие эозинофильного васкулита и поражения легких гранулематозного характера. Для метотрексатового легкого характерны прогрессирующая одышка; лихорадка свыше

38°C; тахипноз; наличие признаков интерстициальных изменений при лучевой диагностике; лейкоцитоз; отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа; рестриктивные нарушения при исследовании функции внешнего дыхания; снижение диффузионной способности легких и оксигенации крови. На рентгенограмме и при компьютерной пневмотахографии определяется картина матового стекла. Лечение предполагает отмену препарата и назначение системных глюкокортикостероидов на протяжении 1-3 мес.

Частыми побочными эффектами при применении метотрексата являются: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, воспаление слизистой оболочки ротовой полости (стоматит), повышение ферментов печени, незначительное снижение числа клеток крови. Редко – выпадение волос, кожные высыпания, выраженное снижение числа лейкоцитов крови (агранулоцитоз), острая печеночная недостаточность, появление белка в моче (протеинурия).

Также развитие фиброзирующего альвеолита (экзогенного аллергического альвеолита) возможно при профессиональном контакте с другими химическими веществами и соединениями, не относящимися к лекарственным средствам. Возможно развитие экзогенного аллергического альвеолита у работников, контактирующих с пластмассами, полиуретаном, смолами, красителями. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрит. Известны случаи экзогенного аллергического альвеолита при воздействии солей тяжелых металлов (хрома, кобальта, золота, мышьяка, меди, бериллия), при воздействии инсектицидов, особенно при использовании сульфата меди для опрыскивания фруктовых деревьев, виноградарей, томатов, при воздействии соединений диизоцианата (диизоцианат толуола, диизоцианат гексаметилен, диизоцианат дифе-

нилметана), широко применяемых в автомобильной, резиновой, лакокрасочной промышленности, в производстве полиуретанов.

Довольно часто медикаментозные осложнения бронхолегочной системы возникают при лечении иммунодепрессантами. Можно выделить следующие осложнения со стороны легких в результате лечения иммунодепрессантами:

- суперинфекции, вызываемые: а) грамотрицательными бактериями, б) грибами (кандидоз, аспергиллез, нокардиоз), в) простейшими (токсоплазмоз, пневмоцистоз и др.), г) ДНК-вирусами (цитомегаловирусы, вирус опоясывающего герпеса и др.);
- вторичные (сопутствующие) заболевания легких: а) трансплантатные легкие; б) коллагенозы; в) гранулематозы; г) лейкоэмическая инфильтрация легких.

При мощной **иммунодепрессивной терапии** (глюкокортикостероидные гормоны в сочетании с цитостатиками) иногда развиваются легочные абсцессы, вызванные, как правило, стафилококками. Клиническая картина этого заболевания характеризуется появлением лихорадки ремиттирующего или интермиттирующего типа, озноба, проливного пота. Отмечается кашель с выделением мокроты. В далеко зашедших случаях количество мокроты может достигать 0,5-1 литра. При обширном абсцессе развивается выраженная одышка. Над пораженным легким грудная клетка западает в акте дыхания. Нередко прослушиваются влажные мелкопузырчатые и сухие хрипы. Выявляются изменения в крови: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускоренная СОЭ. При рентгенологическом исследовании определяется очаг затемнения или тень с горизонтальным уровнем жидкости и просветлением над ним. У части больных полость абсцесса не спадается, стенки ее утолщаются.

Синдром трансплантатных легких впервые описан М. Slapak и

соавт. (1968), наблюдавшими своеобразный симптомокомплекс у 15 больных из 300 лечившихся иммунодепрессантами в связи с пересадкой почки. Со стороны клиники авторы наблюдали лихорадку, цианоз, двустороннюю инфильтрацию в легких с локализацией в корне или основании. Клиническая картина обусловлена блокадой капиллярного кровообращения в альвеолах, как проявление иммунопатологии. Морфологическим субстратом является истончение альвеолярных мембран, что ведет к снижению диффузии кислорода.

Так называемый **лекарственный легочный туберкулез** развивается после длительного применения глюкокортикоидов, цитостатиков и антилимфоцитарной сыворотки (например, для защиты пересаженных органов после трансплантации) вследствие возникающей иммуносупрессии и снижения резистентности к микобактериям.

Развитие иммуносупрессии под влиянием названных средств, а также **неконтролируемое применение антибиотиков** могут привести также к увеличению восприимчивости организма к возникновению инфекционных, вирусных и грибковых заболеваний легких, обусловленных эндогенной или экзогенной суперинфекцией. Результатом являются расширение спектра возбудителей, увеличение вероятности смешанной инфекции. Особенно неблагоприятным в этом отношении оказывается сочетание кортикостероидных и цитостатических препаратов с антибиотиками; (в первую очередь с тетрациклином), способствующее возникновению легочных микозов. Важное значение среди последних имеет развитие тяжелых кандидозов с распространенными висцеритами и клиникой сепсиса, лечение которых подчас представляет сложную задачу.

При действии антибиотиков наблюдают изменения иммунологической реактивности организма, что подтверждается снижением защитных свойств кожи, крови, увеличением содержания в крови

лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов. Клиническая картина кандидоза – поражение слизистых оболочек, кожи (так называемый поверхностный кандидоз) и внутренних органов (висцеральный кандидоз), в том числе дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыделительной системы.

У лиц, контактирующих с антибиотиками в условиях производства, могут наблюдаться аллергические заболевания органов дыхания в виде ринита, ринофаринголарингита, риносинусопатий, бронхиальной астмы, экзогенного аллергического альвеолита.

Чаще кандидамикоз легких протекает по типу интерстициальной пневмонии, причем принимает затяжное течение с частыми рецидивами, трудно выявляется при рентгенологическом исследовании. Иногда клиника кандидомикоза легких напоминает клинику бронхогенного рака, милиарного туберкулеза, сепсиса, гангрены. Кандидамикозный сепсис встречается не часто, но протекает всегда тяжело и нередко заканчивается смертью больных.

Воздействие антибиотиков на организм возможно не только при их применении в качестве лекарственного средства, но также и в процессе производства и применения. В производственных условиях наибольший контакт с пылью антибиотиков у работающих наблюдается преимущественно в цехах сушки и фасовки их во флаконы, что указывает на несовершенство технологического процесса, кроме того при этих операциях до сих пор используется ручной труд. Загрязнение антибиотиками открытых частей тела возможно в цехах ферментации и химической очистки, а также при взятии проб на анализ, чистке аппаратуры. Также возможно воздействие антибиотиков на провизоров, фармацевтов при нарушении целостности упаковки, на медицинских работников при выполнении терапевтических процедур и манипуляций.

Токсическое действие антибиотиков проявляется в основном поражением сердечно-сосудистой и нервной системы. Изменения сердечно-сосудистой системы бывают чаще всего функциональными и развиваются по типу нейроциркуляторной дистонии, хотя при высокой сенсibilизации к двум-трем аллергенам (пенициллин, стрептомицин, кандидозный антиген) возможно развитие токсико-аллергического миокардита с характерными клинико-электрокардиографическими симптомами. При последнем обычно отмечается благоприятное течение с обратным развитием клинической картины.

Длительный профессиональный контакт с антибиотиками приводит к изменениям нервной системы в виде диффузных поражений центральной и периферической нервной системы, очаговых поражений головного мозга, рассеянной церебральной микросимптоматики и вегетативно-сосудистой дистонии. Диффузное поражение нервной системы проявляется синдромом хронического менингоэнцефаломиелополирадикулоневрита. Наиболее часто при этом обнаруживают симптомы поражения ствола мозга, реже – подкорковых образований и коры. Очаговые поражения головного мозга возникают у лиц с острыми нарушениями мозгового кровообращения и носят преходящий или стойкий характер. Вегетативно-сосудистые пароксизмы имеют преимущественно симпатико-адреналовый или смешанный характер. Поражение периферической нервной системы проявляется сенсорной полиневропатией, невритом слуховых и бедренного нервов. Различные формы и стадии психоорганического синдрома нередко наблюдают в сочетании с соматической и неврологической симптоматикой. Симптоматика психоорганического синдрома может быть неврозоподобной с признаками эмоциональной неустойчивости и астенодепрессивным синдромом.

Также тяжело и упорно протекает грибковое поражение кишеч-

ника по типу энтероколита или проктосигмоидита с эндоскопической картиной катарально-экссудативного или эрозивно-язвенного процесса. Заболевание обычно начинается с очагового или диффузного покраснения слизистых оболочек полости рта. Затем на пораженных местах появляются беловатые высыпания, сливающиеся в пленчатые налеты белого, серого или желтоватого цвета. Они легко снимаются, оставляя за собой эрозированную красную поверхность. Могут возникать изъязвления, меняется внешний вид языка – черный, «волосатый». При развитии энтероколита больные жалуются на тошноту, метеоризм и боли в животе различного характера, обычно ноющие, преимущественно в околопупочной области. Отмечается вздутие и чувство тяжести в животе, иногда бывает пенистый стул до 10-12 раз в сутки, с наличием беловатых или зеленоватых комочков или пленок. Большинство больных жалуются на плохой аппетит, общую слабость, похудание. Нередко отмечается субфебрильная температура, язык приобретает малиновую окраску. При вовлечении в процесс толстой кишки возникают катаральный или катарально-геморрагический проктосигмоидит.

Лабораторная диагностика кандидоза, вызванного воздействием антибиотиков помимо микроскопического исследования биосубстратов, а также посева на элективные питательные среды с подсчетом выросших колоний, включает серологическую диагностику посредством реакции агглютинации и реакции связывания комплемента.

В диагностике поражений легких, вызванных воздействием лекарственных средств, прежде всего важно установление причинно-следственной связи между применением препарата или профессиональным контактом с ним и поражением легких. Необходимо проведение аллергологических проб (при аллергическом генезе поражения легких).

Если клиническое течение болезни не связано с инфекцией, или если анализ мокроты не выявил инфекционного агента, то любой подозрительный лекарственный препарат должен быть отменен.

Если у больного на снимке легких обнаружены интерстициальные инфильтраты, то нужно исключить инфекции или патологию сердца на основании данных анамнеза, физического осмотра и базовых лабораторных анализов. При подозрении на опухолевые метастазы необходима биопсия периферического лимфатического узла.

В диагностике нарушений дыхательной функции может использоваться компьютерная пневмотахография с определением показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Исследование для исключения влияния циркадного ритма на результаты должно проводиться утром, натощак, в условиях относительного покоя. При возможности исходя из клинического статуса пациента проведения фибробронхоскопии проводится визуальная оценка состояния трахеи и бронхиального дерева, при необходимости с целью дифференциальной диагностики лекарственных поражений легких берется биопсия (фрагмент слизистой) для гистологического анализа, поиска атипичных клеток. Также большую диагностическую ценность имеет цитологический анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа, которую получают после введения 50 мл подогретого до 37°C стерильного изотонического раствора натрия хлорида. В стерильную ареактогенную посуду отсасывается не менее 10 мл материала, которая немедленно подвергается исследованию.

Выделенные из ЖБАЛ клетки отмывают в растворе Хенкса общепринятым методом. После подсчета количества клеток пробирочным методом в камере Горяева готовят мазки, которые окрашивают по Романовскому-Гимзе. На 300 клетках мазка определяют процентное соотношение отдельных клеточных элементов (нейтрофилов, макрофагов,

эозинофилов, лимфоцитов и т.д.). Возможно взятие биопсии легочной ткани – трансбронхиальная или открытая биопсия легких.

В диагностике также важное значение наряду со стандартным рентгенологическим исследованием имеет компьютерная томография легких, которая благодаря высокой разрешающей способности значительно потеснила другие методы рентгенологического исследования. Тонкие срезы органов грудной клетки, компьютерная обработка информации, выполнение исследования в сжатые сроки (10-20 с) устраняют артефакты, связанные с дыханием, передаточной пульсацией и т.д., а возможность контрастного усиления позволяет значительно улучшить качество КТ-изображения на аппаратах последних поколений. Объемная реконструкция дает представление о бронхолегочной системе в режиме виртуальной реальности. Относительный недостаток КТ – высокая стоимость исследования по сравнению с обычными рентгеновскими методами. Также используется магнитно-резонансная томография, которая используется редко, в целях дифференциальной диагностики при подозрении на сосудистый генез патологических изменений в легких, изменения в средостении, жидкость содержащие очаговые изменения (кисты различного генеза, опухоли плевры, плевриты неясного генеза). Возможно использование радионуклеидных методов исследования. Так, показанием к использованию сцинтиграфии с технецием является подозрение на тромбоэмболию легочной артерии (например при развитии тромбоэмболии легочной артерии при применении оральных контрацептивов).

Лечебные мероприятия сводятся к немедленному прекращению контакта с данным лекарственным препаратом и назначению патогенетической и симптоматической терапии.

Профилактика

Профилактика побочных эффектов медикаментозной терапии, в

том числе развития лекарственных поражений легких, заключается, прежде всего, в предупреждении осложнений, которые угрожают здоровью и даже жизни больного.

Принципы профилактики включают такие мероприятия: исключение полипрагмазии [5]; применение с осторожностью медикаментозных средств, которые присутствуют на фармацевтическом рынке меньше пяти лет, так как еще мало известно о том, насколько они безопасны и как взаимодействуют с другими препаратами; своевременное распознавание у каждого больного симптомов, которые возникают в процессе лечения, избегание феномена «каскада назначений»; следует помнить, что лечение не может быть более опасным, чем сама болезнь; следует отдавать предпочтение однокомпонентным препаратам, а не комбинированным, побочные эффекты которых значительно более выражены; нельзя использовать в лечении больных препараты, срок годности которых закончился, так как химические реакции, происходящие в них при продолжительном хранении, иногда существенно усиливают их токсичность и аллергенность; медикаментозные препараты с высоким потенциалом возможных побочных эффектов рекомендуется принимать с «прикрытием» (антибиотики часто назначают вместе с антигистаминными и противогрибковыми препаратами для профилактики аллергии и кандидоза); при наличии аллергии на лекарство пациент должен на период лечения отказаться от употребления обильных аллергенов (кофе, какао, шоколад, мед, орехи, цитрусы, ананасы, бананы, манго, куриные яйца и все блюда, в состав которых они входят, куриное мясо, рыба и морские продукты, консервированные, острые и пряные блюда, копчености, продукты, которые содержат пищевые добавки, красители, эмульгаторы, продукты с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов).

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №2-3, т.11, 2013, с.34-41

Место амоксициллина/ клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей



Куценко М.А., Чучалин А.Г.
РГМУ ФГУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА, г. Москва

В 1969 г. эпидемиолог и министр здравоохранения США Вильям Стюарт в послании к Конгрессу заявил: «Пришло время закрыть книгу инфекционных болезней. Война против эпидемий выиграна» [1].

Действительно, расцвет открытия новых классов антибиотиков и производства вакцин пришелся как раз на 50–60-е годы XX в., и казалось, что человечество действительно выигрывает в этой невидимой перманентной борьбе, хотя ее долговременный характер определился еще до первого клинического использования антибиотиков, а именно с открытием у микроорганизмов резистентности к антибактериальным препаратам [2].

Именно широкое развитие резистентности к антибиотикам среди микроорганизмов не позволяет «закрыть книгу», о которой говорил В. Стюарт, а наоборот заставляет «прочитывать» ее снова и снова, открывая вновь возникающие страницы.

И если в 1940 г. был известен лишь один механизм развития устойчивости, то на настоящий момент мы говорим о том, что существует как минимум пять групп механизмов резистентности микроорганизмов к антибиотикам:

1. Ферментативная инактивация антибактериального агента.
2. Модификация мишени действия антибактериального агента.
3. Эффлюкс (механизм активного удаления антибиотика из бактериальной клетки).
4. Нарушение проницаемости оболочки бактериальной клетки.
5. Защита мишени (синтез белков, закрывающих ми-

шень для антибактериального агента).

Пожалуй, наиболее распространенным механизмом приобретенной защиты от антибиотиков является выработка ферментов, способных разрушать молекулярную структуру антибактериального агента, лишая его своих свойств. Среди инактивирующих ферментов известны трансферазы, эстеразы и представители гидролаз – β -лактамазы [3].

Именно выработка β -лактамаз, катализирующих расщепление β -лактамного кольца у пенициллинов, цефалоспоринов и других β -лактамов (монобактамов, карбапенемов и т.д.), является самым частым механизмом в развитии резистентности к β -лактамам антибиотикам у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (например, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) [4, 5]. Этот механизм резистентности микроорганизмов оказался

наиболее распространенным и достаточно эффективным, что привело к эволюционированию β -лактамов не только в сторону расширения спектра антибактериальной активности и улучшения фармакокинетических характеристик, но и по пути преодоления резистентности возбудителей.

Поэтому в качестве одного из эффективных способов борьбы с резистентностью микроорганизмов было предложено **комбинировать β -лактамы с каким-либо ингибитором β -лактамаз**. Так в клинической практике появилась группа защищенных (или комбинированных) β -лактамов. Включение ингибитора значительно расширяет спектр микробиологической активности антибиотика и во многих случаях позволяет преодолеть приобретенную микроорганизмом резистентность. Среди ингибиторов β -лактамаз наибольшее применение получили клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам.

Таблица 1. Этиология внебольничной пневмонии [8]

Микроорганизм	Пневмонии, при которых госпитализация не требуется, %	Пневмонии, при которых требуется госпитализация в стационар, %	Пневмонии, при которых требуется госпитализация в ОИТ, %
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2,0
<i>Chlamydomphila spp.</i>	9,5	8,9	1,3
<i>Legionella spp.</i>	1,9	4,9	7,9
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	–
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
Энтеробактерии	0,4	2,7	7,5
Другие микроорганизмы	14,2	13,9	12,7
Возбудитель не установлен	49,8	43,8	41,5

Исторически первым анти-β-лактамазным агентом была клавулановая кислота, полученная в начале 70-х гг. XX в. из культуры грибка *Streptomyces clavuligerus* в результате исследований способности микроорганизмов продуцировать естественные ингибиторы β-лактамазы [6]. Приблизительно в это же время (1972) появился новый препарат группы пенициллинов, амоксициллин, благодаря целенаправленной разработке полусинтетического аминопенициллина с высокой биодоступностью при пероральном приеме, т.к. его предшественник ампициллин обладал биодоступностью лишь в 40%, которая еще и снижалась при приеме пищи. Его преимущества перед ампициллином и возможность перорального назначения в отличие от существовавших на тот момент цефалоспоринов определили выбор для создания комбинированного препарата ингибитора β-лактамаз и β-лактаманного антибиотика [7].

Возможность применения сочетания амоксициллина и клавулановой кислоты (АКК) для лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей была показана еще при регистрационных исследованиях. В них препарат

Таблица 2. Частота выявления микроорганизмов при обострении ХОБЛ

Микроорганизм	Частота встречаемости, %
<i>M. pneumoniae</i>	6–9 [9]
<i>Chlamydomphila spp.</i>	5–7 [10]
<i>S. pneumoniae</i>	15,5–20,4 [11]
<i>H. influenzae</i>	22,0–38,3 [11,12]
<i>M. catarrhalis</i>	8,3–12,6 [11]
<i>Enterobacter</i> и <i>Pseudomonas spp.</i>	42,8–63,5 [13,14]

продемонстрировал высокую эффективность против основных респираторных патогенов, таких как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* и *S. aureus*.

Следует отметить, что несмотря на тот факт, что внебольничные инфекции нижних дыхательных путей способны вызывать более сотни патогенов, основную роль играют не так уж много микроорганизмов (табл. 1, 2).

Как видно из таблиц 1 и 2, микробиологическая характеристика внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких во многом совпадает, при этом их можно разделить на три основные клинические группы:

Микроорганизмы, чув-

ствительные к β-лактаманным антибиотикам (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, энтеробактерии), встречающиеся более чем в половине всех микробиологически диагностированных случаев.

Внутриклеточные возбудители (*M. pneumoniae*, *Chlamydomphila spp.*, *Legionella spp.*), являющиеся причиной 1/5 случаев инфекций нижних дыхательных путей.

Микроорганизмы, для которых сложен эмпирический подбор антибактериального препарата.

Учитывая большой вес в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей микроорганизмов, чувствительных к β-лактаманным антибиотикам, эта группа на протяжении

ОТ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ
К ИСТОРИИ ПОБЕДЫ



ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

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



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

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

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата **ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®**

Лекарственная форма.

Таблетки диспергируемые.

Состав.

Активные вещества: амоксициллина тригидрат – 125 мг, 250 мг, 500 мг, 875 мг, калия клавуланат – 31,25 мг, 62,5 мг, 125 мг, 125 мг.

Фармакологические свойства.

Абсолютная биодоступность амоксициллина достигает 94%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1-2 часа после приема амоксициллина. Связывание с белками сыворотки крови составляет приблизительно 17-20%. Амоксициллин проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах проникает в грудное молоко. Амоксициллин метаболизируется в печени, большей частью выводится через почки и небольшое количество выводится с желчью. Период полувыведения из сыворотки крови у пациентов с нормальной функцией почек составляет приблизительно 1 час. Абсолютная биодоступность клавулановой кислоты составляет приблизительно 60%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови клавулановой кислоты отмечается через 1-2 часа после приема. Связывание с белками плазмы крови составляет 22%. Клавулановая кислота проникает через плацентарный барьер. Достоверных данных о проникновении в грудное молоко нет. Клавуланат метаболизируется в печени (50-70%) и около 40% выводится через почки.

Фармакодинамика. Флемоклав Солютаб® – антибиотик широкого спектра действия, комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты – ингибитора бета-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы). Входящая в состав препарата клавулановая кислота подавляет II, III, IV и V типы бета-лактамаз. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз и расширяет спектр его действия.

Флемоклав® проявляет активность в отношении: аэробных грамположительных бактерий; анаэробных грамположительных бактерий; аэробных грамотрицательных бактерий; анаэробных грамотрицательных бактерий.

Способ применения и дозы.

Внутрь. До еды. Таблетку проглатывают целиком, запивая стаканом воды, или растворяют ее в половине стакана воды, минимум 30 мл. Тщательно размешивать перед употреблением. Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и не должна без особой необходимости превышать 14 дней.

Взрослым детям с массой тела более 40 кг препарат назначают по 0,5 г/125 мг 3 раза в сутки. При тяжелых, рецидивирующих и хронических инфекциях эти дозы можно удваивать. Для детей в возрасте от 3-х месяцев до 2-х лет (с массой тела примерно 5-12 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,25 мг 2 раза/сутки. Для детей в возрасте от 2 до 12 лет (с массой тела 13-37 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте от 2 до 7 лет (масса тела 13-25 кг) и 250/62,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте 7-12 лет (масса тела 25-37 кг). При тяжелых инфекциях дозу можно удваивать. Максимальная суточная доза составляет 60 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты на кг массы тела.

Побочные действия.

Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, крапивница, экзантема.

Редко: лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, холестатическая желтуха, гепатит. Ангioneвротический отек, васкулит, удлинение протромбинового времени, интерстициальный нефрит.

Единичные случаи: анафилактический шок, псевдомембранозный колит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Показания к применению.

Синусит, фарингит, тонзиллит, острый средний отит, бронхит, пневмония, пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, эндометрит, цервицит; перитонит, энтероколит, брюшной тиф, холангит, холецистит; рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз), дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллоносительство, менингит, сепсис, профилактика эндокардита.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или другим компонентам. Гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам, таким, как пенициллины и цефалоспорины. Желтуха или дисфункция печени при приеме амоксициллина/клавуланата в анамнезе. Инфекционный мононуклеоз, лимфопения. Беременность и период лактации. Противопоказан детям до 3 месяцев.

Лекарственные взаимодействия.

Антациды, глюкозамин, слабительные лекарственные средства, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию Флемоклава. Бактерицидные антибиотики оказывают синергичное действие; бактериостатические лекарственные средства – антагонистическое.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

РК-ЛС-5-№010210 от 16.10.2012г.

РК-ЛС-5-№010209 от 16.10.2012г.

РК-ЛС-5-№010208 от 16.10.2012г.

Разрешение №4151 от 25.06.2013г. до 16.10.2017г.



Представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В.
г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 15, угол улицы Желтоқсан,
Бизнес Центр «Нурлы Тау», здание 4В, офис №20.
Тел.: 8 (727) 311-13-89, 8 (727) 311-13-90.

многих лет оставалась группой выбора для их лечения. Однако снижение чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину, впервые отмеченное в 1967 г, впоследствии значительно распространившееся и постоянно нарастающее к концу XX в., а также появление штаммов других микроорганизмов, способных продуцировать β -лактамазы, привели к тому, что значимость β -лактамов антибиотиков стала снижаться.

Действительно, по данным исследования Alexander Project за 1998-2000 гг. [15], резистентность к пенициллину (МПК > 2 мг/л) среди 8882 изолятов *S. pneumoniae* составила 18,2%, тогда как по данным предыдущей фазы этого исследования [16] в 1997 г. – 14,1%, а в 1996 г. – всего 10,4%. При этом устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину довольно часто ассоциируется с резистентностью к другим группам АМП (макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу). Недостаточную активность показал и целый ряд цефалоспоринов (цефаклор, цефуроксим, цефиксим).

Высокий уровень резистентности к незащищенным аминопенициллинам показали *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Так, резистентность *H. influenzae* к аминопенициллинам, обусловленная продукцией плазмидных β -лактамаз, составляет в среднем 16,9%, а *M. catarrhalis* – 92,1% [15].

Конечно, распространенность резистентных штаммов в различных регионах мира может сильно отличаться: по данным того же исследования Alexander Project, распространенность пенициллинорезистентного пневмококка варьирует от 0 до 56%, а резистентных штаммов *H. influenzae* – от 4,2 до 29,6% [15]. Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России

в 1999-2005 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-11. Согласно полученным данным, частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в России не превышает 10% [17]. Сохраняется высокая активность аминопенициллинов в отношении *H. influenzae* – только 4,7% штаммов *H. influenzae*, включенных в исследование ПеГАС-II в 2003-2005 гг., оказалось устойчивым к полусинтетическим пенициллинам [18], однако многие исследователи считают, что по мере использования незащищенных пенициллинов уровень резистентности микроорганизмов к ним в Российской Федерации будет возрастать.

С этой точки зрения особую роль приобретает использование защищенных аминопенициллинов при инфекциях нижних дыхательных путей. Как показали указанные ранее исследования, резистентность к А/КК основных возбудителей ИНДП не увеличивается с течением времени, и препарат сохраняет свою высокую антибактериальную эффективность. Так, количество чувствительных к А/КК штаммов *S. pneumoniae*, по данным Alexander Project, составило 95,5% (несколько выше показатель только у респираторных фторхинолонов), *H. influenzae* – 99,6%, а *M. catarrhalis* – 100% [15]. В исследованиях ПеГАС в России только 0,5% штаммов *S. pneumoniae* были устойчивы к А/КК, резистентных же штаммов *H. influenzae* не было обнаружено [17, 18].

Широкий спектр действия, включая большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, с минимальным риском резистентности в сочетании с достижением высоких концентраций в крови и мокроте, низкой

токсичностью и возможностью проведения ступенчатой терапии позволяет использовать амоксициллин/клавуланат в качестве препарата выбора для эмпирической терапии инфекций нижних дыхательных путей.

Клиническая эффективность А/КК при ИНДП была доказана многими исследованиями, даже при тяжелом течении заболевания. Так, в исследовании с участием 50 пациентов с пневмонией тяжелого течения, требующей ведения в отделении интенсивной терапии, в 76% оказалась эффективной монотерапия А/КК [19].

Амоксициллин/клавуланату отведено значительное место в современных схемах антибиотикотерапии ВП у взрослых, причем назначение может быть и пероральным, и парентеральным, и ступенчатым – в зависимости от тяжести течения пневмонии. Именно А/КК представляет класс защищенных аминопенициллинов в Российских рекомендациях по ведению пациентов с ВП. Он является препаратом выбора в случаях амбулаторной терапии пациентов, имеющих факторы риска, такие как: возраст старше 60 лет и/или наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени), т.к. именно у таких пациентов возрастает вероятность наличия пенициллин-резистентных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и бактерий семейства Enterobacteriaceae [20].

В случаях госпитализации пациенту с пневмонией нетяжелого течения проводится, как правило, ступенчатая терапия А/КК (первые дни – парентерально, затем – per os), при тяжелом течении проводится внутривенное введение препарата.

Сравнительные исследования А/КК с другими антибактериальными агентами для лечения пневмонии показали высокую клиническую и микробиологическую эффективность А/КК. Так, при сравнении с эритромицином и спарфлоксацином при пневмонии среднетяжелого течения успех был достигнут у 87% пациентов в группе А/КК [21]. А/КК не уступает по эффективности и новым антибактериальным агентам. В исследовании Bonvehi et al. было показано, что частота клинического и микробиологического выздоровления пациентов с ВП выше в группе А/КК (93%) по сравнению с группой кларитромицина (91%) [36]. По своей эффективности при лечении пациентов с ВП А/КК не уступает респираторным фторхинолонам. Leophonte et al., проведя сравнительное исследование, сделали следующий вывод: «Гемифлоксацин клинически, бактериологически и рентгенологически эффективен также, как амоксициллин/клавуланат для лечения внебольничной пневмонии предположительно пневмококковой этиологии» [37].

Большим преимуществом А/КК является то, что оптимизированные для максимальной эрадикации возбудителя параметры фармакокинетики/фармакодинамики позволяют не только увеличить частоту клинического и бактериологического излечения, но и замедлить развитие и распространение резистентных штаммов.

Резистентность к β -лактамам *S. pneumoniae* развивается за счет изменений пенициллина-связывающих белков, что приводит к снижению аффинности к антибиотикам данной группы. β -лактамы различаются по своей способности к спонтанной селекции резистентных штаммов и к повышению резистентности штаммов с уже

сниженной чувствительностью к β -лактамам. Так, в исследовании Sifaoui et al. показано, что пенициллины (в том числе амоксициллин/клавуланат) обладают относительно низким потенциалом селекции мутантных штаммов *S. pneumoniae* с незначительным повышением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Напротив, некоторые цефалоспорины (цефиксим, цефуроксим, цефпродоксим, цефотаксим и цефаклор) индуцировали наряду с высокой частотой резистентных штаммов значительное повышение МПК, которая, тем не менее, для пенициллинов оставалась низкой или даже снижалась [35, 31].

Значительную роль А/КК играет и в лечении пациентов с обострением хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Международные рекомендации по ведению пациентов с обострением ХОБЛ предусматривают назначение А/КК как единственного препарата выбора для перорального применения в случае обострения средней степени тяжести у пациентов с факторами риска (к препаратам 2-го ряда отнесены респираторные фторхинолоны) и одним из альтернативных препаратов в случаях легкого обострения ХОБЛ, при том что к препаратам выбора в данном случае отнесены защищенные пенициллины, тетрациклин и сульфаниламиды [34]. Выбор альтернативного антибиотика (А/КК, современные макролиды, цефалоспорины 2-3 поколений), как препарата для начала терапии может быть обусловлен клинической ситуацией или особенностями локальной эпидемиологической картины.

Учитывая тот факт, что в РФ большое распространение для лечения обострений ХОБЛ наряду с А/КК получили современные макролиды и респираторные фторхинолоны, пред-

ставляют интерес результаты сравнительных исследований этих препаратов.

В 1995 г. Beghi сравнил эффективность А/КК и азитромицина в лечении обострения хронического бронхита [22]. Преимущество А/КК в достижении эрадикации возбудителей было столь значительным, что вслед за этим исследованием появилась целая серия работ по сравнению эффективности наиболее современных макролидов (азитромицин и кларитромицин) с А/КК. Во всех указанных исследованиях А/КК превосходил макролиды по уровню эрадикации возбудителя в случаях, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а по уровню эрадикации *M. catarrhalis* препараты были сравнимы [23-25].

Проводились сравнительные исследования А/КК и с респираторными фторхинолонами: левофлоксацином [26], моксифлоксацином [27, 28] и гемифлоксацином [29]. Все эти исследования показали сравнимую клиническую эффективность препаратов. При оценке микробиологической эффективности А/КК имел значительное преимущество перед левофлоксацином в отношении эрадикации *H. influenzae* (100% vs 83%), схожие показатели в отношении *M. catarrhalis* (84% vs 83%) и уступал по уровню эрадикации *S. pneumoniae* (77% vs 88%) [26].

В 2007 г. Siempos et al. провели мета-анализ сравнительных исследований применения А/КК, респираторных фторхинолонов и макролидов при обострении хронического бронхита и сделали следующее заключение: «Макролиды, хинолоны и А/КК могут считаться эквивалентными для лечения пациентов с острым бактериальным обострением хронического бронхита» [30].

В то же время следует отметить тот факт, что А/КК обладает минимальными селективны-

ми свойствами по отношению к *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в отличие от макролидов и фторхинолонов. Так, G.A. Pankuch et al. [31] сравнили селекцию резистентных штаммов при экспозиции амоксициллина/клавуланата по сравнению с азитромицином. Культивирование с амоксициллином/клавуланатом привело к повышению МПК (с 0,008 до 1,25 мг/л) только у одного из шести чувствительных к пенициллину штаммов, причем у остальных штаммов МПК оставалась стабильной. Азитромицин же легко вызывал селекцию резистентных штаммов: МПК увеличилась у 8 штаммов из 10 (с 0,03-4 до 0,5-256 мг/л).

Также была доказана высокая селекционная активность в отношении пневмококка и для фторхинолонов. Было установлено, что МПК для *S. pneumoniae* при использовании гемифлоксацина повышался у 6 штаммов из 16, trovafloxацина – у 9 из 16, гатифлоксацина – у 13 из 16 и левофлоксацина – у 12 из 16.

Подобные многоэтапные исследования по селекции резистентности проводились также для *H. influenzae*. Амоксициллин/клавуланат не индуцировал селекцию резистентных штаммов в отличие от азитромицина (10 из 10 штаммов) и кларитромицина (8 из 10 штаммов). Кроме того, при экспозиции азитромицина и кларитромицина очень высокая МПК (более 256) отмечена у 6 из 10 штаммов [33].

Немаловажным фактором выбора антибактериального препарата является наличие побочных эффектов. Амоксициллин/клавуланат обычно хорошо переносится. Наиболее часто из побочных эффектов отмечают расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, в первую очередь – диарея, частота которой при использовании

Таблица 3. Сравнение диспергируемой и обычной таблетированной форм А/КК

Диспергируемая форма	Обычная таблетированная форма
Минимальное воздействие на микрофлору кишечника	Выше остаточная концентрация в просвете кишки, что усиливает неблагоприятное влияние на микрофлору
Достижение терапевтических концентраций в короткие сроки	Более длительный период до начала действия
Равномерное всасывание, обеспечивающее стабильную концентрацию в крови	Вариабельность биодоступности из-за непрогнозируемого высвобождения и всасывания препарата на ограниченном участке кишки
Удобство использования у пациентов всех возрастных групп	Сложности с проглатыванием в детской практике, а также у пожилых пациентов и пациентов с неврологическими проблемами

А/КК достигает 24% [38]. Обширный анализ безопасности и переносимости провели Neu и соавт. [39]. Авторы оценили данные по безопасности из 374 отчетов клинических испытаний амоксициллина/клавуланата, опубликованных за период 1979-1992 гг., включивших 38 500 пациентов. Во всех исследованиях применяли режим дозирования 3 раза/сут. Побочные эффекты отсутствовали у большинства пациентов; у 8,4% отмечены диспепсические явления. Нарушения со стороны ЖКТ (в первую очередь – диарея) в основном связывают с действием клавулановой кислоты, поэтому стали появляться новые формы, позволяющие уменьшить ее суточную и курсовую дозы. В исследовании A. Calver et al. с участием 1191 взрослых пациентов показано, что частота побочных эффектов достоверно не различается при назначении амоксициллина/клавуланата 875/125 мг 2 раза/сут. или 500/125 мг 3 раза/сут. Тем не менее у пациентов, получавших препарат 2 раза/сут., наблюдали тенденцию к уменьшению частоты диареи (2,9 против 4,9%, $p=0,28$) [40].

Частоту развития диареи позволяет уменьшить использование диспергируемой лекарственной формы препарата (Флемоклав Солютаб), которая значительно уменьшает время нахождения А/КК в просвете кишки и повышает уровень всасывания (табл. 3). Так Гучев И.А. и Козлов Р.С. в исследовании на 200 пациентах показали, что при сравнимой высокой эффективности в лечении взрослых пациентов с ИНДП обычной таблетированной формы А/КК и диспергируемой формы А/КК, при приеме последнего значительно реже выявляются побочные эффекты (15% vs 31%) и, в частности, диарея (6% vs 17%). [41].

Таким образом, амоксициллин/клавуланат, проявляющий за счет своей уникальной комбинации широкий спектр антимикробной активности, а также из-за удовлетворительного профиля безопасности, продолжает оставаться ценным клиническим инструментом для лечения инфекций дыхательных путей.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в русском медицинском журнале, ТОМ 18, № 6, 2010, с.342-346

Бронхолегочные поражения при ревматоидном артрите



Сулимов В.А., Маколкин В.И., Фоминых Е.В.,
Завражина И.Н., Шеянов М.В., Терновой С.К.
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, поражая до 1% взрослого населения в развитых странах мира [1]. Основу клинических проявлений РА составляет симметричный хронический эрозивный артрит периферических суставов. Однако при этом заболевании часто встречаются и системные воспалительные поражения внутренних органов. Они могут стать причиной существенного снижения качества жизни, трудоспособности и в значительной мере определять прогноз [2, 3]. Среди внесуставных проявлений РА важное место занимают поражения легких и нижних дыхательных путей (НДП).

В мировой литературе накоплен немалый объем информации о поражении органов дыхания при РА [4, 5], однако в этой области остается ряд нерешенных проблем. Нуждается в уточнении частота бронхолегочных поражений у больных РА. Отсутствуют общепринятые диагностические критерии различных вариантов поражений. Недостаточно систематизированы данные об их клинической картине. Требуют дальнейшего рассмотрения вопросы диагностической и лечебной тактики при поражении НДП у больных РА.

С целью изучения характера и распространенности поражений НДП у больных РА нами проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 104 больных (14 мужчин и 90 женщин) с достоверным диагнозом РА на основании критериев Американской ревматологической ассоциации 1988 г. [6]. Средний возраст пациентов составил $55,8 \pm 14,7$ года. Средняя продолжительность заболевания – $12,4 \pm 8,6$ года. Серопозитивный РА имел место у 79 (76%) больных, серонегативный – у 25 (24%). Активность РА согласно индексу DAS28 составила $5,5 \pm 1,4$ (2,0–7,9) балла.

Обследование больных РА проводилось в сопоставлении с контрольной группой, которую составили 100 пациентов (22 мужчины и 78 женщин) в возрасте $52,9 \pm 14,4$ года, не страдавших РА. В группу обследованных лиц (больные РА и пациенты контрольной группы) не включались курильщики и пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания, острой и хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями крови, острой и хронической почечной недостаточностью.

У больных РА и пациентов контрольной группы выполнялись общеклиническое обследование, спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких (ДСЛ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких.

Различные варианты бронхолегочных поражений, сопровождающиеся наличием жалоб дыхательного характера, структурных и функциональных изменений бронхов и легких, выявлены нами у 71% больных РА. Респираторные жалобы предъявляли 62 (60%) больных РА и 16 (16%) пациентов контрольной группы ($p < 0,001$) (таблица). Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД)

выявлены у 57 (55%) больных РА и 9 (9%) пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Снижение ДСЛ выявлено у 13 (13%) больных РА и не отмечалось в контрольной группе ($p < 0,001$). При МСКТ легких структурные изменения со стороны легких, плевры, нижних дыхательных путей и органов средостения выявлены у 93 (89%) больных РА и 14 (34%) пациентов контрольной группы ($p < 0,01$).

Наиболее распространенным вариантом бронхолегочных поражений у больных РА было поражение бронхиального дерева на том или ином уровне.

Клинические, функциональные и/или МСКТ-признаки поражения проксимальных бронхов выявлялись у 62% ($n = 64$) больных РА – достоверно чаще, чем в контрольной группе ($n = 16,16\%$) ($p < 0,001$). У 16 (15%) больных РА имел место хронический кашель. В 15 (14%) случаях он сопровождался отделением мокроты слизистого или слизисто-гнойного характера. Периодическое затруднение дыхания отмечали 22% больных РА ($n = 23$). Одышка при физической нагрузке имела у 52% пациентов ($n = 54$), в том числе тяжелая и очень тяжелая (градации 3 и 4 по шкале Medical Research Council (MRC) [7]) –

Таблица. Патологические проявления со стороны легких и нижних дыхательных путей у больных РА и пациентов контрольной группы (внутримышечное введение)

	Больные РА (n=104)	Контрольная группа (n=100)	P
Жалобы	62 (60%)	16 (16%)	< 0,001
Одышка	54 (52%)	9 (9%)	< 0,001
Кашель	60 (58%)	11 (11%)	< 0,001
Отхождение мокроты	53 (51%)	4 (4%)	< 0,001
Затрудненное дыхание	23 (22%)	0	< 0,001
Боль в груди при дыхании и кашле	26 (25%)	0	< 0,001
Нарушение ФВД	57 (55%)	9 (9%)	< 0,001
Генерализованная обструкция	19 (18%)	0	< 0,001
Дистальная обструкция	27 (26%)	9 (9%)	< 0,001
Рестриктивные нарушения	11 (11%)	0	< 0,001
Снижение ДСЛ	13 (13%)	0	< 0,001
Гипоксемия в покое	0	0	
Изменения на МСКТ легких	93 (89%)	14 (34%)	< 0,01
Уплотнение легочной ткани	5 (5%)	0	0,07
Интерстициальный фиброз	56 (54%)	11 (27%)	< 0,01
Утолщение стенки bronхов	57 (55%)	6 (15%)	< 0,001
Бронхоэктазы	19 (18%)	2 (5%)	< 0,001
Признаки бронхиолита	36 (35%)	1 (2%)	< 0,001
Плевральные нарушения	14 (13%)	1 (2%)	< 0,001

Примечание. МСКТ легких произведена у 41 пациента контрольной группы. РА – ревматоидный артрит, ФВД – функция внешнего дыхания, ДСЛ – диффузионная способность легких, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

у 14 (14%). В контрольной группе хронический продуктивный кашель выявлен у 4 (4%) пациентов ($p<0,01$), одышка (не выше градации 2 по MRC) — у 9 (9%) пациентов ($p<0,001$). Жалоб на затрудненное дыхание пациенты контрольной группы не предъявляли ($p<0,001$).

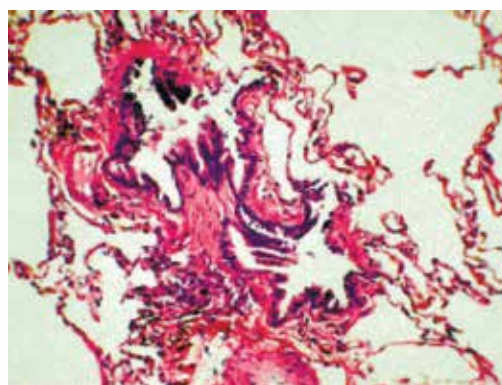
Не полностью обратимая генерализованная бронхиальная обструкция (БО) выявлена у 18% больных РА ($n=19$), в том числе легкая или умеренная [8]

– в 13 (68%) случаях, а крайне тяжелая БО – у 2 больных (11%). Еще у 27 (26%) пациентов выявлено изолированное нарушение проходимости мелких бронхов (дистальный вариант БО). У пациентов контрольной группы случаев генерализованной БО не выявлено ($p<0,001$), дистальный вариант БО выявлен в 9 случаях (9%) ($p<0,01$) (таблица). Таким образом, распространенность не полностью обратимой генерализованной БО у обследо-



Признаки поражения бронхиального дерева на всем протяжении. Утолщение стенки и деформация просвета проксимальных бронхов бронхоэктазы, центрилобулярные очаги, феномен «мозаичной перфузии»

Рисунок 1. МСКТ легких больной РА, 45 лет, с гистологически верифицированным констриктивным бронхиолитом



Деформация просвета бронхия, полиповидные выросты из интрамуральной фиброзной ткани, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стенки бронхия, инфильтрация в периваскулярной ткани

Рисунок 2. Микроскопическая картина биоптата легочной ткани больной РА, 45 лет

ванных больных РА оказалась очень высокой – 180:1000 некурящих пациентов. Для сравнения – распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в общей популяции составляет 7-9:1000 [9, 10]. Однако полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [11, 12], что позволяет считать частоту генерализованной БО у больных РА порядка 15-20% реалистичным показателем.

Наличие БО не оказывало существенного влияния на клиническую картину бронхолегочных поражений у больных РА. Кашель, продукция мокроты и затрудненное дыхание

с сопоставимой частотой встречались у больных с наличием и отсутствием БО. При непосредственном обследовании больных РА с дистальной или генерализованной БО патологических проявлений со стороны легких и НДП, как правило, не выявлялось. С учетом низкой информативности клинических данных при диагностике БО у больных РА и ввиду высокой распространенности последней у этой категории пациентов, исследование функции внешнего дыхания следует считать важной составной частью рутинного обследования пациентов с РА.

При МСКТ легких признаки поражения НДП на уровне центральных, долевого, сегментарных и субсегментарных бронхов выявлены у 55% больных РА ($n=57$) и 15% пациентов контрольной группы ($p<0,001$). Наиболее часто обнаруживались утолщение стенок бронхов и деформация их просвета (у 55% больных РА). Бронхоэктазы (БЭ) различного вида и размера выявлены у 18% ($n=19$) больных РА и 2 (5%) пациентов контрольной группы ($p<0,01$) (рис. 1).

Признаки поражения дистальных отделов бронхиального дерева (бронхиолита) – центрилобулярные микроочаги, структуры типа «дерева с почками», участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки» [13] выявлены в различных сочетаниях у 35% больных РА ($n=36$) (рис. 1) и лишь у одного пациента контрольной группы ($p<0,001$). У одной из больных РА с подобными изменениями МСКТ-картины в легких (центрилобулярные очаги, симптом «дерева с почками», феномен «воздушной ловушки»), а также малопродуктивным кашлем, прогрессирующей одышкой и тяжелой генерализованной БО было проведено микроскопическое исследование биоптата легочной ткани, позволившее установить морфологический субстрат данного варианта поражения НДП – хронический констриктивный бронхиолит (рис. 2). Данный гистологический вариант бронхиолита считается наиболее распространенным у больных РА [4, 13].

Пациенты с КТ-признаками бронхиолита часто предъявляли жалобы на одышку (69% случаев, $n=25$), ка-

шель (56%, $n=20$), отделение мокроты (56%, $n=20$), реже – на периодическое ощущение затрудненного дыхания (25% случаев, $n=9$) (таблица). Указанные жалобы не были специфичными для больных РА с поражением дистальных бронхов и не позволяли уверенно выделить их из общей группы больных РА. Характер и частота респираторных симптомов у больных РА с наличием и отсутствием КТ-признаков бронхиолита существенно не различались.

На компьютерных томограммах легких наблюдавшихся нами больных РА признаки бронхиолита четко ассоциировались со структурными изменениями проксимальных бронхов – утолщением их стенки, деформацией просвета, наличием БЭ (в 94% случаев, $n=34$). Это позволяет предположить, что при данном заболевании поражение мелких бронхов не является анатомически изолированным. Результаты изучения структуры НДП с помощью МСКТ легких позволяют рассматривать бронхиолит у больных РА как составную часть диффузного воспалительно-склеротического поражения бронхиального дерева (обструктивного деформирующего панбронхита), последствиями которого становятся утолщение стенок и деформация просвета крупных бронхов, формирование БЭ и констрикция бронхиол с постепенным формированием малообратимой БО.

Общая распространенность всех вариантов поражения НДП у обследованных нами больных РА оказалась необычно высокой для внесуставного проявления заболевания (до 620:1000 некурящих больных РА). При этом более чем в половине случаев (55%) поражение НДП протекало малосимптомно и обнаруживалось лишь по наличию изолированной дистальной БО и/или структурных изменений бронхов, выявляемых с помощью МСКТ. Подобные субклинические поражения, как правило, не привлекают внимания врачей и самих пациентов и в краткосрочном аспекте не требуют специального лечения. Однако, как было показано D. Swinson et al. [14], смертность среди больных РА со структурными изменениями бронхиального дерева (в частности, с наличием БЭ) многократно превыша-

ет таковую среди здоровых лиц (более чем в 7 раз) и среди больных РА без указанных поражений (в 5 раз). Следовательно, раннее выявление у больных РА поражений НДП и мониторинг у них динамики соответствующих структурных и функциональных изменений следует считать прогностически важным компонентом долгосрочной медицинской помощи при данном заболевании.

Симптомокомплекс интерстициального поражения легких (РА-ИП) выявлен нами у 12% ($n=12$) больных РА. У пациентов контрольной группы подобных поражений обнаружено не было ($p<0,001$). У семи (7%) больных РА имелось сочетание рестрикции (уменьшение общей емкости легких (ОЕЛ) до $64,0\pm 7,9\%$ от должной величины) со снижением ДСЛ до $66,3\pm 8,5\%$ от должной величины, а также с изменениями на МСКТ по типу интерстициального легочного фиброза (линейные тяжи и сетчатость в базальных отделах легких с обеих сторон, нарушение бронхосудистой архитектоники легких) [15] (рис. 3). Все больные с указанными изменениями были женщинами в возрасте старше 60 лет. Большинство этих пациенток (86%, $n=6$) предъявляли жалобы на кашель и одышку. Более чем в половине случаев (57%, $n=4$) кашель был продуктивным с отхождением скудной слизистой мокроты. Одышка в основном была умеренной, отмечалась у 4 (57%) пациенток и достигала 2–3 градаций по шкале MRC.

Изменения по типу интерстициального фиброза различной выраженности были выявлены при МСКТ легких еще у 49 больных РА, что составило 47% от их общего количества. У этих пациентов не отмечалось сотовой перестройки легочной ткани, отсутствовали рестриктивные изменения, не снижалась ДСЛ. Подобные изменения, в силу их распространенности и субклинического течения, по-видимому, следует рассматривать как «стигматы» РА-ИП, не требующие существенной коррекции лечебной тактики и проведения инвазивных диагностических процедур. Сиюминутная клиническая значимость таких изменений представляется небольшой. Однако поскольку на сегодняшний день прогнозировать



Признаки интерстициального легочного фиброза: линейные тяжи, сетчатость, тракционные бронхоэктазы

Рисунок 3. МСКТ легких больной, 65 лет



Плевральные наложения

Рисунок 4. МСКТ легких больной РА, 61 год

дальнейшее течение подобных поражений невозможно, у больных РА с малосимптомным вовлечением легочного интерстиция целесообразно проводить регулярный контроль функции внешнего дыхания. При присоединении рестриктивных расстройств и/или снижении ДСЛ таким пациентам может быть рекомендовано повторное проведение МСКТ и по мере необходимости может производиться биопсия легкого для уточнения диагноза и лечебной тактики.

У пяти (5%) обследованных нами больных РА при МСКТ выявлены изменения по типу организующейся пневмонии: консолидация легочной ткани, очаги, сетчатость, феномен «матового стекла» [15]. В контрольной группе подобные изменения не отмечены. У четырех из этих больных выявлено снижение ДСЛ ($67,0 \pm 20,1\%$ от индивидуальных должных величин), у трех имелись рестриктивные нарушения (ОЕЛ – $66,4 \pm 8,1\%$). От больных РА без признаков интерстициального поражения легких пациенты с МСКТ-картиной организующейся пневмонии отличались большей

выраженностью кашля и одышки ($p < 0,05$), а также более низкими показателями ОЕЛ ($66,4 \pm 8,1\%$ и $83,1 \pm 12,8\%$, $p < 0,05$).

Клинические и МСКТ-признаки вовлечения плевры имели место у 38% обследованных больных РА и не выявлялись у пациентов контрольной группы. У 25% больных РА ($n=26$) отмечались постоянные или периодические боли в груди, усиливающиеся при дыхании и кашле. Указанные жалобы расценены как проявление сухого плеврита. Плевральные наложения, утолщение листков плевры выявлены при МСКТ у 14 (13%) пациентов (рис. 4). Высокая частота остаточных изменений плевры у обследованных пациентов позволяет говорить о том, что ревматоидный плеврит, в отличие, например, от плеврита при системной красной волчанке, протекает не столь эфемерно и нередко оставляет после себя структурные изменения плевральных листков.

У наблюдавшихся нами больных РА не выявлено связи характера, частоты и тяжести бронхолегочных поражений с показателями активности основного заболевания, его продолжительностью, выраженностью структурных изменений в суставах (рентгенологической стадией РА), а также характером проводимой болезньюмодифицирующей терапии (в том числе с применением метотрексата и препаратов золота).

У большинства обследованных больных РА бронхолегочные поражения представляли собой анатомически многоуровневый процесс. Поражение НДП в половине случаев (у 31% от общего количества больных РА) сопровождалось симптомами вовлечения легочного интерстиция и/или плевры. У всех пациентов с картиной РА-ИП выявлены клинические и/или МСКТ-признаки поражения НДП. Многоуровневое поражение органов дыхания формировало у больных РА своеобразную клиническую кар-

тину, в которой суммировались клинические проявления отдельных вариантов бронхолегочных поражений. По этой причине у больных РА оказалось затруднительным выявить и описать индивидуальный «клинический образ» поражения различных отделов респираторного тракта.

Частое малосимптомное течение и неспецифичность клинических проявлений выдвигают на первый план в диагностике бронхолегочных поражений у больных РА сочетание функциональных (исследование ДСЛ, легочных потоков и объемов) и визуализирующих (МСКТ легких) методов. Исследование легочной функции составляет на сегодняшний день основу диагностики бронхообструктивных заболеваний [16], и важность его регулярного проведения у больных РА в связи с высоким риском присоединения БО очевидна. МСКТ легких, в свою очередь, является наиболее чувствительным из инструментальных методов диагностики поражений НДП [17] и единственным неинвазивным методом выявления бронхиолита у больных РА [13]. МСКТ легких также позволяет уточнить наличие сопутствующего вовлечения легочной паренхимы [15] и предоставляет важную информацию для исключения или подтверждения других легочных заболеваний, с которыми потребуются проведение дифференциального диагноза.

Таким образом, распространенность и клиническая значимость поражений органов дыхания при РА весьма велики и ранее очевидно недооценивались. Признаки вовлечения легких, плевры и НДП выявляются в разных сочетаниях у 71% пациентов. У больных РА встречаются поражения всех отделов респираторного тракта – проксимальных и дистальных бронхов, интерстиция и паренхимы легких, а также плевры. Особенностью течения бронхолегочных поражений у больных РА является их

многоуровневый характер, позволяющий предполагать анатомическую непрерывность воспалительно-склеротического поражения нижних дыхательных путей. У многих больных РА поражения легких и НДП, имеющие существенное прогностическое значение, протекают субклинически, что требует активных мероприятий по их выявлению. Наибольшее значение для выявления и уточнения характера поражений органов дыхания у больных РА имеет сочетанное применение функциональных (исследование легочных потоков и объемов, ДСЛ) и визуализирующих (МСКТ легких) методов исследования.

Общепринятые подходы к лечению бронхолегочных поражений у больных РА до настоящего времени не сформированы. При неинфекционных поражениях дистальных бронхов (бронхиолите) традиционно прибегают к иммуносупрессивной и симптоматической терапии. У наблюдавшихся нами пациентов при потребности в лечении с успехом применялись ингаляционные бронхолитики (бета2-агонисты и М-холинолитики) на фоне продолжающейся болезньюмодифицирующей терапии. При констриктивном бронхиолите тяжелого прогрессирующего течения в рамках РА удовлетворительный эффект (стабилизация показателей ФВД, значительное уменьшение выраженности кашля и одышки) получен нами на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии по схеме: азатиоприн 100 мг/сут + метилпреднизолон 12 мг/сут + будесонид 1000 мкг/сут ингаляционно через небулайзер, а также ингаляционного применения бронхолитиков. В последние годы получены обнадеживающие данные об успешном применении при поражениях дистальных бронхов различной (в том числе неинфекционной) этиологии азитромицина и других макролидных антибиотиков [18–20]. Изучается эффективность ингаляционных форм циклоспорина А и разнообразных биологических агентов.

Лечение больных РА с признаками РА-ИП представляет собой непростую задачу. Выбор медикаментозной терапии затрудняется разнообразием

клинико-патоморфологических вариантов РА-ИП и отсутствием контролируемых рандомизированных исследований в данной области. Не ясно, в какой мере у больных с РА-ИП могут быть использованы подходы, применяемые в отношении идиопатических интерстициальных пневмоний. Очевидно одно: при лечении РА-ИП не следует ориентироваться на медикаментозные режимы, обеспечивающие эффективный контроль суставного синдрома [5]. Прогрессирующее РА-ИП может развиваться у больных РА в отсутствие явлений синовита и потребовать гораздо более напряженного режима лечения, нежели это было бы уместным с учетом выраженности суставных проявлений болезни.

Лечение клинически значимых форм РА-ИП рекомендуется начинать с приема кортикостероидов внутрь (преднизолон 0,5 мг/кг/сут в течение 1-3 месяцев) [21]. При улучшении, подтверждаемом положительной динамикой функциональных и рентгенологических показателей, доза преднизолона может быть снижена до 10 мг/сут или 20 мг/сут через день. При отсутствии положительной динамики в состоянии больного на фоне умеренных доз пероральных стероидов, целесообразно оценить эффективность их комбинации с иммунодепрессантами [21]. В подобных случаях при лечении идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП) используется сочетание преднизолона (0,5 мг/кг/сут со снижением за 3 месяца до 0,125 мг/кг/сут) и азатиоприна (2–3 мг/кг/сут, максимальная доза 150 мг/сут) [21]. Указанные медикаментозные режимы могут сыграть положительную роль и в лечении больных РА-ИП. Назначение высоких доз стероидов в виде монотерапии не рекомендуется, особенно у больных с выраженным фиброзом (гистологически верифицированная обычная интерстициальная пневмония или явная «сотовая» трансформация легочной ткани по данным МСКТ) [22].

Предпринимаются попытки использования в лечении РА-ИП и других иммунодепрессантов и био-

логических агентов, в том числе циклоспорина А и антагонистов TNF-альфа, однако вопрос об их эффективности и безопасности остается открытым [21]. Имеются сообщения о большей частоте бронхолегочных инфекций и о случаях фульминантного прогрессирования РА-ИП у пациентов, получавших терапию биологическими агентами [23–25].

Привлекают внимание возможности применения у больных с идиопатическим легочным фиброзом N-ацетилцистеина (НАС) в комбинации с небольшими дозами преднизолона и азатиоприна [21, 26], поскольку одним из факторов, запускающих фибропластический процесс при ИЛФ, может являться повреждение легочной ткани активными формами кислорода на фоне дефицита эндогенных антиоксидантов [27]. В ходе проведенного в США проспективного рандомизированного исследования установлено, что добавление НАС в дозе 600 мг/сут к стандартной терапии преднизолоном и азатиоприном у больных с ИЛФ существенно замедляет снижение функциональных показателей легких – жизненной емкости и ДСЛ [26]. Результаты данного исследования позволяют отнести комбинированную терапию с использованием НАС к числу перспективных направлений медикаментозного лечения вариантов ИП с выраженным фибропластическим компонентом, распространенных в том числе и у больных РА. Однако эффективность НАС при РА-ИП требует подтверждения.

Большую роль в ведении больных РА с интерстициальным поражением легких должны играть оптимальная поддерживающая терапия, включающая долгосрочную кислородотерапию на дому, и легочная реабилитация. У пациентов с неуклонно прогрессирующим течением РА-ИП единственной возможностью prolongации жизни и повышения ее качества может оказаться трансплантация легких.

*Список литературы
находится в редакции*

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клинико-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профиля:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Антимикробная терапия внебольничной пневмонии у взрослых: выбор лучшего из возможного



Синопальников А.И.

Российская медицинская академия последипломного образования,
г. Москва

*All antibiotics are equal, but some antibiotics are more equal than others.
George Orwell. Animal Farm: a Fairy Story. 1945; with the changes **

Введение

Основными задачами фармакотерапии больных пневмонией являются эрадикация «виновного» возбудителя, полное обратное развитие клинических и рентгенологических проявлений заболевания, уменьшение длительности госпитализации и предотвращение реинфекции. При выборе того или иного направления антимикробной терапии, которая по крайней мере на первом этапе практически всегда оказывается эмпирической, врач должен учитывать известные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики антибиотика, его потенциальные нежелательные эффекты и неблагоприятные лекарственные взаимодействия, а также соотношение стоимость-эффективность. Помимо этого при обследовании пациента особое внимание должно быть уделено оценке таких факторов, как степень тяжести пневмонии, возраст больного, наличие серьезных сопутствующих заболеваний, предшествующая терапия, а также эпидемиологическому анализу. Благоприятные последствия раци-

ональной антибактериальной терапии хорошо известны: это и повышение вероятности клинического (и рентгенологического) выздоровления, и снижение риска летального исхода, и уменьшение потребности в назначении антибиотиков второй линии, и сокращение длительности пребывания больного в стационаре, и уменьшение продолжительности парентерального введения препаратов, и снижение стоимости госпитального этапа лечения, и минимизация угрозы селекции лекарственно-устойчивых штаммов респираторных патогенов.

В этом контексте особое внимание обращают на себя накапливающиеся со временем доказательства того, что более привлекательные с точки зрения фармакодинамических характеристик антибиотика оказываются более привлекательными и с клинической точки зрения. Так, в частности, было показано, что применение у больных внебольничной пневмонией (ВП) новых, или так называемых «респираторных», фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлокса-

цин, гемифлоксацин) в сравнении с β -лактамами, макролидами или их комбинацией характеризуется большей вероятностью выздоровления (отношение шансов (ОШ) 1,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00-1,36). Особенно выраженными эти различия оказались у больных тяжелой ВП (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,02-3,29), в случаях заболевания, потребовавшего госпитализации (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04-1,61) или парентерального введения антибиотиков (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13-1,85) [1].

Клиническая эффективность «респираторных» фторхинолонов

С появлением в клинической практике «респираторных» фторхинолонов (табл. 1) остро встал вопрос: готовы ли мы принять эти антибиотики в качестве препаратов выбора в лечении инфекций дыхательных путей и прежде всего ВП? Накопленный за годы последующего применения огромный фактический опыт, доказывающий их очевидную тера-

* «Все антибиотики равны, но некоторые антибиотики равнее других» (Джордж Оруэлл. Скотный двор. 1945; с изменениями).

певтическую привлекательность (непревзойденная эффективность, приемлемый профиль безопасности, сохранение высокой чувствительности ключевых респираторных патогенов), позволил выделить конкретные «целевые» группы пациентов (например, больные ВП с факторами риска терапевтической неудачи), у которых назначение «респираторных» фторхинолонов признавалось оптимальным.

Сводный анализ результатов основных контролируемых клинических исследований, включавших более 4000 больных ВП, свидетельствует о том, что наиболее яркий представитель «респираторных» фторхинолонов – моксифлоксацин – не уступает в эффективности антибиотикам сравнения или превосходит их (табл. 2). Так, у больных ВП, вызванной типичными (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) и «атипичными» (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др. – ми-

кроорганизмы, которые не удается идентифицировать при бактериоскопии или посеве на обычные питательные среды) возбудителями, прием моксифлоксацина внутрь в течение 5-15 дней (в сравнении с терапией кларитромицином, амоксициллином или комбинированным применением обоих антибиотиков) характеризовался высокой клинической эффективностью, достигавшей 92-95%. При этом обращается внимание на то, что бактериологическая эффективность моксифлоксацина оказывается достоверно выше, чем препаратов сравнения, – 90% по сравнению с 82%; подобные различия отмечаются и в отношении конкретных видов возбудителей, в частности *Haemophilus influenzae* (96% по сравнению с 88%) [3, 4].

У больных ВП, состояние которых обуславливало необходимость первоначального парентерального введения антибиотиков, применение моксифлоксацина с последующим переходом на прием

препарата внутрь (ступенчатая терапия, общая продолжительность 7-14 сут) оказалось сопоставимо с лечением β-лактамами в комбинации с макролидом или левофлоксацином с частотой клинического излечения 83-93%. Важно подчеркнуть при этом, что в ряде исследований более чем у половины больных имело место тяжелое течение ВП (в соответствии с критериями Американского торакального общества). Ступенчатая терапия моксифлоксацином превосходила ступенчатую терапию амоксициллином/клавуланатом в сочетании с кларитромицином или без него по результатам анализа данных как пациентов, выполнивших все условия протокола, так и всех включенных в исследование пациентов; это превосходство было продемонстрировано в случаях и тяжелого (95% по сравнению с 86%), и нетяжелого (95% по сравнению с 86%) течения ВП.

Беспрецедентная микробиологическая активность моксиф-

Таблица 1. Классификация фторхинолонов (по [2], с изменениями)

Поколение	Препарат	Спектр активности
I – пероральные фторхинолоны, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей – «фторхинолоны уросептики»	Норфлоксацин Пефлоксацин	В основном грамотрицательная микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II – фторхинолоны для системного применения, высокоактивные в отношении грамотрицательных бактерий, – «грамотрицательные» фторхинолоны	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Флероксацин	Грамотрицательная микрофлора, <i>Staphylococcus aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
III – фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных и «атипичных» микроорганизмов – «респираторные» фторхинолоны	Левофлоксацин Спарфлоксацин* Темафлоксацин**	Повышенная активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
IV – фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, «атипичных» и анаэробных микроорганизмов – «респираторные/антианаэробные» фторхинолоны	Тровафлоксацин** Клинафлоксацин** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин*** Гареноксацин#	Повышенная активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , анаэробов

* В связи с нежелательными явлениями (фото и кардиотоксичность) применяется только в отдельных странах (в частности, в РФ).

** Отозван с рынка.

*** В связи с рядом побочных эффектов (прежде всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гипо / гипергликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах (в РФ не зарегистрирован).

В 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены.

Таблица 2. Клинические исследования по оценке эффективности моксифлоксацина у больных ВП

Авторы	Диагноз	Длительность терапии, дни	Группы лечения	Эффективность, %	
				клини- ческая	бактерио- логическая
C. Fogarty et al., 1999 [4]	ВП	10	МОКС 400 мг 1 раз/сут внутрь vs кларитромицин 500 мг 2 раза/сут внутрь	95 95	97 96
P. Peptipretz et al., 2001 [3]	Вероятная пневмококковая ВП	10	МОКС 400 мг 1 раз/сут внутрь vs амоксициллин 1,0 г 3 раза/сут внутрь	92 90	90 82
A. Torres et al., 2003 [6]	ВП (в 60% случаев – госпитализированные пациенты)	5–15	МОКС 400 мг 1 раз/сут внутрь vs амоксициллин 1,0 г 3 раза/сут внутрь, или кларитромицин 500 мг 2 раза/сут внутрь, или их комбинация	93 94	NA NA
R. Finch et al., 2002 [7]	ВП, требующая в/в терапии (>50% случаев – тяжелая ВП)	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs амоксициллин/клавуланат, 1,2 г 3 раза/сут в/в, 625 мг 3 раза/сут внутрь ± кларитромицин 500 мг 2 раза/сут в/в, внутрь	93 85	94 82
E. Katz et al., 2004 [8]	ВП, требующая в/в терапии	7–10	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs цефтриаксон 2,0 г 1 раз/сут в/в – – цефуроксим 500 мг 2 раза/сут ± ± азитромицин 500 мг 1 раз/сут в/в, внутрь ± метронидазол 500 мг 4 раза/сут в/в, внутрь	83 80	82 61
T. Welte et al., 2005 [9]	ВП, требующая госпитализации, в/в терапии	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs цефтриаксон 2,0 г 1 раз/сут в/в ± ± эритромицин 1,0 г 3–4 раза/сут в/в	86 87	NA NA
A. Anzueto et al., 2006 [11]	ВП у пожилых	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs левофлоксацин 500 мг 1 раз/сут в/в, внутрь	93 88	81 75
A. Torres et al., 2008 [12]	ВП, требующая госпитализации, в/в терапии	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs цефтриаксон 2,0 г 1 раз/сут в/в + + левофлоксацин 500 мг 2 раза/сут в/в, внутрь	87 90	83 85
C. Wenisch et al., 2006 [13]	ВП, требующая госпитализации, (неудача стартовой терапии)	Индивиду- альная	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs стандартная антибактериальная терапия в/в	90 78	NA NA

Обозначения: в/в – внутривенно, МОКС – моксифлоксацин, NA – не оценивалась.

локсацина в отношении всех потенциальных возбудителей ВП объясняет и тот факт, что на фоне приема этого антибиотика удается добиться скорейшей стабилизации состояния больного и обратного развития симптомов болезни. Так, среднее время до нормализации температуры тела в случаях приема данного «респираторного» фторхинолона составляло 2 дня (в группе антибиотиков сравнения – 3 дня); подобные различия касались также «временной точки» перехода с парентерального на пероральный

Таблица 3. Антибактериальная терапия тяжелой ВП (по [16], с изменениями)

Отсутствие факторов риска инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) + макролид** или моксифлоксацин или левофлоксацин ± цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности

* Бронхоэктазия, прием системных глюкокортикостероидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение.

** Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) предпочтительнее эритромицина.

Таблица 4. Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов [18]

Группы больных	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Пациенты с нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 мес antimicrobные препараты ≥ 2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь*
Пациенты с нетяжелой ВП с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие за последние 3 мес antimicrobные препараты ≥ 2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь \pm макролид внутрь или «респираторный» фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) внутрь

* Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).

прием антибиотика (4,02 дня по сравнению с 4,81 дня) и длительности пребывания больного в стационаре (9,49 дня по сравнению с 10,41 дня), что коррелировало с меньшей летальностью в группе моксифлоксацина [7].

У больных ВП, нуждавшихся в госпитализации и парентеральной антибактериальной терапии, ступенчатое применение моксифлоксацина оказалось сравнимо по эффективности с парентеральным введением цефтриаксона и эритромицина, но, как и в предыдущем исследовании, характеризовалось значительно более быстрым достижением апирекии, а также исчезновением таких симптомов, как боли в груди, слабость, продуктивный кашель [9].

У госпитализированных пожилых (>65 лет) больных ВП, у большинства из которых (2/3) индекс тяжести пневмонии (PSI) был >III, клиническое улучшение на 3-5-е сутки лечения наступало гораздо чаще в случаях приема моксифлоксацина по сравнению с левофлоксацином (98% по сравнению с 90%); столь же показательными были различия в достижении клинического излечения и в группе больных с тяжелым течением заболевания (PSI IV-V) – 95% по сравнению с 85% соответственно [10, 11].

Обобщенный анализ ряда исследований показал, что ступенчатая терапия моксифлоксацином

не уступала по эффективности терапии другими «респираторными» фторхинолонами и комбинациями β -лактамов с макролидами, а иногда и превосходила ее. Так, частота клинического выздоровления и летальность в группах больных ВП, получавших моксифлоксацин, по сравнению с этими показателями у больных, получавших антибиотиков сравнения, составили 88 против 83% и 6 против 10% соответственно [14].

Отсутствие клинического эффекта от проводимой стартовой эмпирической антибактериальной терапии ВП в первые 48-72 ч сопряжено с повышением риска летального исхода заболевания. В этом плане особый интерес вызывают результаты проспективного рандомизированного исследования с участием больных ВП, госпитализированных после неэффективного амбулаторного лечения: частота терапевтических неудач в группе больных, получавших моксифлоксацин внутривенно, оказалась существенно меньшей, чем у больных, получавших внутривенно стандартные антибиотики, включая комбинации по выбору врача, – 6% по сравнению с 30% ($p=0,003$); столь же выраженными оказались различия в длительности пребывания больного в стационаре и 28-дневной летальности – 9 дней по сравнению с 12 днями и 10% по сравнению с 15% соответственно [13].

Ярким свидетельством терапевтического превосходства (очевидно, обусловленного бактериологическим превосходством) моксифлоксацина над β -лактамами в лечении ВП явились результаты недавно опубликованного исследования, включавшего 4091 больного (средний возраст $64,4 \pm 17,8$ года) [15]. В нем, в частности, было показано, что монотерапия «респираторным» фторхинолоном сопровождается достоверно меньшим риском летального исхода (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,35-0,92). Примечательно, что преимущество монотерапии моксифлоксацином перед β -лактамами (включая и их комбинации с макролидами и фторхинолонами) оказалось наиболее значительным при тяжелом течении заболевания (3 балла по шкале CRB-65¹). (Весьма подробные сведения о фармакокинетике и фармакодинамике моксифлоксацина можно найти на страницах ряда монографий и руководств – это, в частности, «Практическое руководство по

¹ Шкала CRB-65: (C) Confusion - нарушение сознания; (R) Respiratory rate - частота дыхания >30 в 1 мин; (B) Blood pressure - систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление <60 мм рт. ст.; (65) - возраст >65 лет. При наличии любого из анализируемых признаков больному присваивается 1 балл. Если сумма баллов составляет 3 или 4, то это расценивается как указание на тяжелое течение ВП, прогнозируемая летальность при котором достигает 31% (Lim W.S. et al. // Thorax. 2009. V. 64. Suppl. III. P. iii1).

Таблица 5. Антибактериальная терапия ВП у госпитализированных пациентов [18]

Группы больных	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Пациенты с пневмонией нетяжелого течения*	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь** Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь** или «респираторный» фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) в/в
Пациенты с пневмонией тяжелого течения**	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в или «респираторный» фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

* Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.

** При наличии факторов риска инфекции *P. aeruginosa* (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикостероидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), цiproфлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

Обозначения: в/м – внутримышечно.

антиинфекционной химиотерапии» под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова (доступно на сайте www.antibiotic.ru); А.И. Синопальников, Р.С. Козлов «Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей». М., 2007).

Не случайно в этой связи в новой редакции согласительных рекомендаций ERS/ESCMID (Европейского респираторного общества и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям) содержится указание на возможность монотерапии «респираторными» фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у больных с тяжелым течением ВП (табл. 3) [16].

Сопоставимая или превосходящая эффективность моксифлоксацина в сравнении с β-лактамами (в рамках монотерапии или в комбинации с макролидами) у госпитализированных больных ВП сочетается с определенной экономической выгодой. Так, в проведенном нами фармакоэко-

номическом анализе соотношение стоимость-эффективность у госпитализированных в палатное отделение больных ВП, получавших моксифлоксацин или цефотаксим ± азитромицин/кларитромицин, было установлено, что применение «респираторного» фторхинолона сопровождается экономией в 5068 руб. (127 евро) из расчета на 1 пациента [17].

Многолетний опыт успешного клинического применения моксифлоксацина у больных ВП обосновывает актуальность использования антибиотика в эмпирической антибактериальной терапии данного заболевания у взрослых, что находит отражение и на страницах современных национальных рекомендаций (табл. 4, 5).

Безопасность применения

Характерные для некоторых фторхинолонов серьезные нежелательные эффекты являются их существенным недостатком, причем в наибольшей степени это свойственно антибиотикам с от-

носительно непродолжительным опытом клинического применения. Здесь уместно напомнить, что от появления антибиотика на фармацевтическом рынке и до установления факта серьезных лекарственно-зависимых нежелательных явлений могут проходить многие месяцы, а то и годы. Так, например, от выпуска на рынок trovafloxacin до установления факта выраженной гепатотоксичности препарата прошло 16 мес, а кардиотоксичность грепафлоксацина (удлинение интервала QT, риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца) была подтверждена лишь спустя 2 года его широкого клинического применения [19].

Профиль безопасности моксифлоксацина характеризуют, в частности, обобщенные результаты ряда клинических исследований, в ходе которых суммарно 6270 больных получали моксифлоксацин, а 5961 больной – антибиотика сравнения (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефалексин,

цефиксим, кларитромицин, азитромицин, trovafloxacin, офлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол). Различий в частоте выявленных нежелательных явлений (в том числе и вероятно вызванных приемом того или иного лекарственного средства) установлено не было [20-22]. Сходные результаты были получены и в масштабном постмаркетинговом исследовании, которое включало 46130 пациентов, принимавших моксифлоксацин [23].

В ряду известных нежелательных явлений, наблюдаемых при приеме фторхинолонов, традиционно упоминаются артропатия и тендинопатия, дополнительными факторами риска развития которых служат пожилой возраст и прием системных глюкокортикоидов. Анализ спонтанных сообщений об указанных нежелательных явлениях свидетельствует о том, что они встречаются существенно чаще при приеме левофлоксацина и пефлоксацина, чем при использовании ципрофлоксацина и моксифлоксацина [24]. В общем виде риск тендинита при лечении моксифлоксацином оценивается как низкий, а риск разрыва сухожилия – как очень низкий [25].

Хотя моксифлоксацин удлиняет интервал QT на 4-7 мс, по имеющимся данным (анализ безопасности препарата более чем у 54000 пациентов), это не приводит к повышению риска кардиологических нежелательных явлений (прежде всего, желудочковой тахикардии типа «пируэт») [20, 24]. Так, в частности, в проспективном исследовании, в которое вошло 13578 больных, получавших моксифлоксацин по поводу инфекций дыхательных путей, не было зарегистрировано случаев пируэтной тахикардии [26]. В настоящее время в инструкции по применению моксифлоксацина в США сообщается, что согласно проведенным исследованиям, в том числе у больных с гипогликемией, антибиотик не способствует

увеличению заболеваемости и смертности, которые могли бы быть связаны с удлинением QTc [27].

Нарушения обмена глюкозы считаются побочным эффектом, свойственным всему классу фторхинолонов, однако, по имеющимся данным, моксифлоксацин не вызывает клинически значимой гипо- или гипергликемии [20].

Аллергические реакции при приеме моксифлоксацина встречаются редко. Так, частота развития аллергических реакций в течение 14 сут на 10 000 назначений для моксифлоксацина (4,3) оказалась ниже, чем для левофлоксацина (8,7) и цефалоспоринов (7,5). При этом частота развития анафилактических реакций для фторхинолонов была сходной – 0,3-0,5 на 10000 [28].

Как и большинство других антибиотиков, моксифлоксацин может способствовать росту *Clostridium difficile* у больных, уже имеющих колонизацию кишки этим высокоустойчивым анаэробом, что, в свою очередь, может приводить к подавлению нормальной микрофлоры и развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи. В исследовании случай-контроль с участием амбулаторных пациентов, получавших фторхинолоны, не выявлен повышенный риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита при приеме моксифлоксацина по сравнению с левофлоксацином [29].

Особого внимания заслуживает обсуждение вопроса о гепатотоксичности моксифлоксацина, интерес к которому возник весьма неожиданно и был «спровоцирован» активностью Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА). Для всесторонней оценки соотношения пользы и риска моксифлоксацина ЕМЕА поручило органам здравоохранения Германии выполнить кумулятивный обзор всех поражений печени, зарегистрированных на 30 сентября 2007 г. Из 48 вероятно связанных

с моксифлоксацином нарушений функции печени с летальным исходом (независимо от причины) 8 случаев, по мнению экспертов, могли быть расценены как фатальная гепатотоксичность антибиотика. При этом в 3 случаях моксифлоксацин применялся для лечения нетяжелых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях (острый бактериальный риносинусит, фарингит, острый бронхит). Это дало основание для принятия в странах Евросоюза поправки к информации о моксифлоксацине для приема внутрь: антибиотик предлагалось применять только у взрослых с острым бактериальным риносинуситом, обострением хронического бронхита и внебольничной пневмонией, у которых другие антибиотики либо неэффективны, либо неприменимы [30].

Однако даже после тщательного рассмотрения опубликованных данных трудно понять, почему эта проблема приписывается в основном моксифлоксацину. Так, анализ сообщений о нежелательных явлениях и результатов исследований случай-контроль свидетельствует о том, что в целом гепатотоксичность чаще всего развивается при приеме амоксициллина/клавуланата, на долю которого приходится 10,0-13,5% всех случаев лекарственной гепатотоксичности, в том числе потребовавших госпитализации [31]. Частота развития лекарственного гепатита при приеме амоксициллина/клавуланата в 9 раз выше, чем при приеме амоксициллина; этот факт свидетельствует о том, что данное нежелательное явление связано в основном с ингибитором β -лактамаз клавулановой кислотой [32]. На долю же макролидов и фторхинолонов приходится 1-5% всех случаев лекарственной гепатотоксичности. Сводные данные литературы также указывают на минимальный риск гепатотоксичности моксифлоксацина (0,3 случая на 100000 больных) по сравнению с амоксицилли-

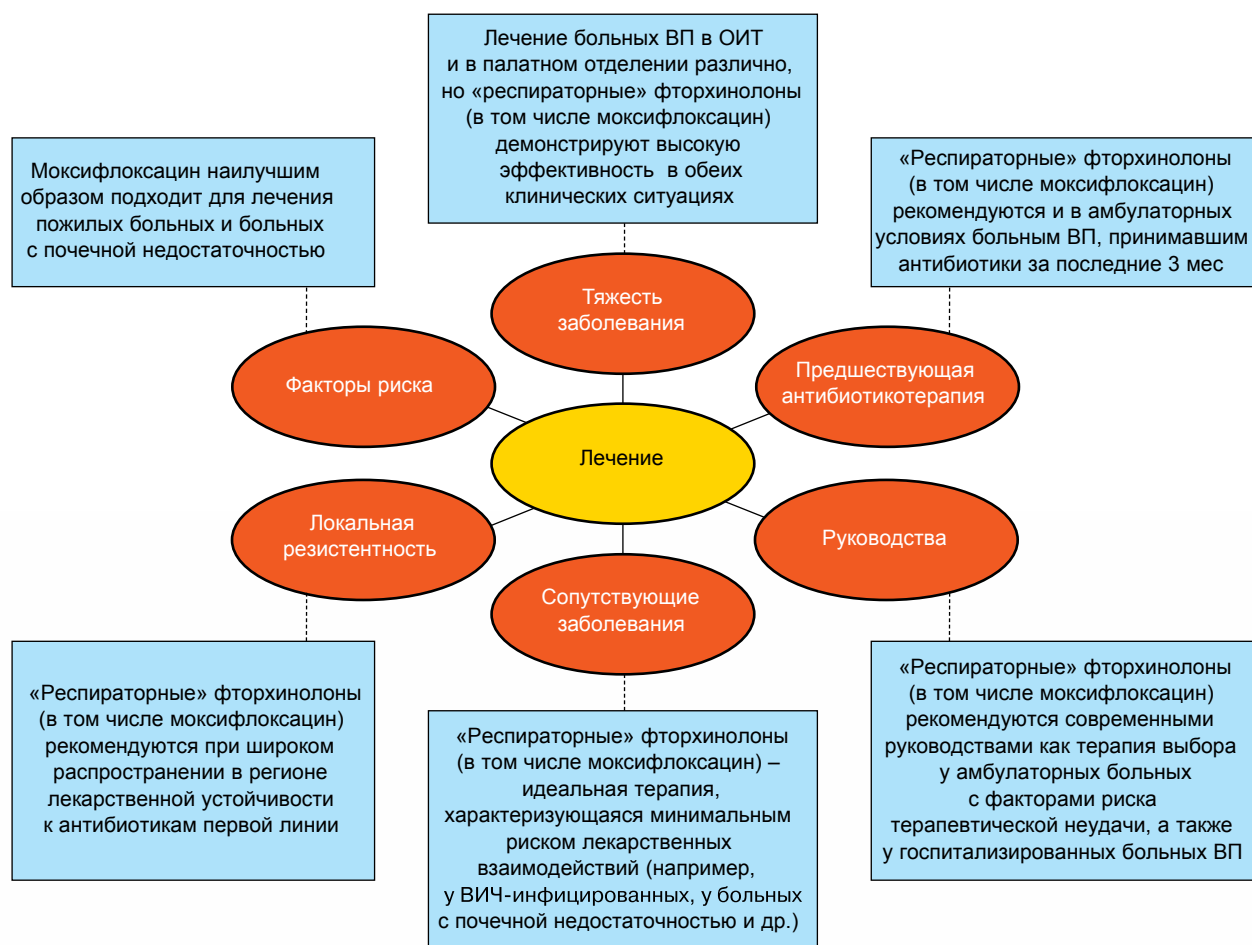


Рисунок. Место моксифлоксацина в лечении ВП у взрослых.
ОИТ – отделение интенсивной терапии.

ном/клавуланатом (20 случаев на 100000 больных) [33]. Даже анализ частоты развития острой печеночной недостаточности и других тяжелых проявлений гепатотоксичности (данные получены на основании сообщений о побочных эффектах, поступающих в Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США – FDA) свидетельствует о минимальном риске развития этого потенциально жизнеугрожающего осложнения при приеме моксифлоксацина (6,6 случая на 10000000 назначений) по сравнению с другими антибиотиками – левофлоксацином (2,1/10000000), гатифлоксацином (6,0/10000000), тровафлоксацином (58/10000000), амоксициллином/клавуланатом (10/10000000) [33].

Эксперты ЕМЕА полагают, что из-за гепатотоксичности соотношение риска и пользы моксифлоксацина при нетяжелых инфекциях вызывает сомнения. Однако при нетяжелой ВП летальность остается достаточно высокой, и этот факт может быть гораздо более важным, чем имеющееся небольшое число случаев гепатотоксичности антибиотика. При этом, как уже говорилось выше, главный фактор, определяющий отдаленную выживаемость, – правильный выбор стартовой антибактериальной терапии.

Вопрос о гепатотоксичности моксифлоксацина не был обойден вниманием и на страницах уже упоминавшихся рекомендаций ERS/ESCMID (2011) [16], где, в частности, подчеркивается, что скрупулезный анализ литературы не позволяет сделать вывод о том,

что риск лекарственного повреждения печени при приеме моксифлоксацина и левофлоксацина сопоставим. При этом авторы, ссылаясь на авторитетные источники [34], также подчеркивают, что гепатотоксичность моксифлоксацина существенно уступает таковой амоксициллина/клавуланата.

Заключение

Многочисленные доказательства клинической и бактериологической эффективности, а также хорошей переносимости моксифлоксацина у взрослых больных ВП определяют особое положение этого антибиотика в современных схемах антимикробной терапии этого заболевания (рис.).

Список литературы находится в редакции

Вопросы ранней диагностики хронического обструктивного заболевания легких



Потейко П.И., Ходош Э.М., Sawssen Ben Ammar
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковская городская клиническая больница №13, г. Харьков

В последние годы исследования хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) раскрыли реальные возможности его ранней диагностики. Для этого необходимо внедрить в деятельность терапевтических отделений стационаров мобильные миниспирометры, а в поликлиниках установить компьютерные спирографы и сделать эти обследования обязательными для всех обратившихся по поводу кашля и одышки, особенно курильщиков 38 лет и старше, а также ввести должность респираторной сестры-функционалистки [1].

В настоящее время имеются данные (включая данные Всемирной организации здравоохранения) о высокой частоте встречаемости ХОЗЛ. Результаты последних исследований в европейских странах показывают, что в регионах с очень высокой распространенностью курения частота ХОЗЛ приближается к 80-100 на 1000 населения на фоне стирающихся различий распространенности ХОЗЛ между мужчинами и женщинами. В Великобритании ХОЗЛ обнаружено у 18% мужчин и у 14% курящих женщин в возрасте 40-68 лет. Курение, как активное, так и пассивное, является главенствующей и наиболее важной причиной развития ХОЗЛ. Возраст начала курения, его продолжительность, количество и качество выкуриваемого, а также социальный статус курильщика могут служить прогностическими признаками течения и сроков неблагоприятного исхода ХОЗЛ [2]. У курильщиков быстрее развиваются стойкие нарушения функции дыхания и все клинические признаки, а курение ведет к нарастанию ежегодного уменьшения объема форсированного выдоха за

первую секунду ($ОФВ_1$). У 15-20% курильщиков выявляется особая повышенная конституциональная чувствительность к патогенному влиянию курения, а темп снижения $ОФВ_1$ у них в 2 раза выше по отношению ко всей популяции курящих, что приводит к развитию клинически достоверной ХОЗЛ у этой категории людей. По меткому выражению Е.И. Шмелева (1998), «демография ХОБЛ отражает демографию курения». Более того, к 2020 году прогнозируется, что ХОЗЛ займет 3-е место в мире среди прочих причин смерти (уступая лишь ишемической болезни сердца, депрессии, дорожно-транспортным происшествиям и cerebro-васкулярным заболеваниям) и 6-е – по выходу на инвалидность, в то время как в 1990 году ХОЗЛ занимало 5-е место среди причин смерти и 12-е – по выходу на инвалидность (12-е место среди основных причин потери лет здоровой жизни (DALY), на долю которой приходилось до 2,1%).

В развитых странах обострения ХОЗЛ влекут значительные расходы системы здравоохранения. В Европейском союзе затраты си-

стемы здравоохранения, связанные с ХОЗЛ, составили около 38,6 миллиардов евро в год, что еще раз подтверждает тесную взаимосвязь между тяжестью ХОЗЛ и стоимостью необходимой медицинской помощи. Из этого следует естественный вывод, что ХОЗЛ – заболевание, опасное для жизни. По оценкам, в 2004 году 64 миллиона человек во всем мире страдали ХОЗЛ. В 2005 году от ХОЗЛ умерло более трех миллионов человек, что составило 5% всех случаев смерти в мире в том году. И почти 90% случаев смерти от ХОЗЛ происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.

Итак, в большинстве стран ХОЗЛ остается актуальным заболеванием, в связи с чем подняты многие вопросы: действительно ли проблема диагностики ХОЗЛ является проблематичной и насколько клинически эффективен первичный его диагноз? В какой мере ХОЗЛ распространено? Может ли ранняя диагностика этого заболевания способствовать лучшему лечению больных и обезопасить население в целом? Какие средства могут улучшить диагностику и

предупредить обострения ХОЗЛ? Чем все-таки может быть полезной ранняя диагностика ХОЗЛ?

Для ранней диагностики ХОЗЛ рекомендуется выяснить пять вопросов:

- Вы курите?
- Вам 40 лет или больше?
- Вас беспокоит по утрам кашель?
- Откашливаете ли вы мокроту?
- Испытываете ли вы одышку?

Если получено 3 и более положительных ответа, то у такого больного есть высокий риск ХОЗЛ. В связи с этим такой больной должен обязательно пройти спирометрию. Однако опыт показывает, что даже без подробного опроса все курящие в районе 40 лет и выше должны спирометрически обследоваться, так как табакокурение является важнейшим фактором риска ХОЗЛ. Однако заболевание развивается у 10-20% курящих. Около 40% заядлых курильщиков заболевают на 65-м году жизни ($ОФВ_1 < 1,5$ л), среди некурящих – 0,5%. Шанс заболеть у лиц старше 40 лет значительно больше, чем у лиц младше 40 лет, у мужчин значительно больше, чем у женщин [3]. В целом существуют значительные расхождения по распространенности ХОЗЛ, что обусловлено различными методами исследования, диагностическими критериями и подходами к анализу данных. Самые низкие оценки распространенности обычно бывают получены из опросов о наличии у них диагноза ХОЗЛ. В большинстве стран менее 6% населения слышали от врача, что страдают ХОЗЛ. По-видимому, это обусловлено повсеместным недопониманием и гиподиагностикой ХОЗЛ [4].

Не вызывает никакого сомнения и то, что выявление общего количества больных ХОЗЛ (от 4 до 25%) говорит о реальных возможностях его диагностирования. Результаты в выявлении были значительно уточнены эпидемиологическими исследованиями с помощью спирометрии.

В данном случае речь идет об обследовании населения в развитых странах, в которых отмечена наибольшая смертность от этого заболевания. В то же время проведенные исследования в Европе и США совпадают относительно степени распространенности (4-10%). Разница в процентных показателях отнесена за счет различий в обследованных группах, например, по возрасту, факторам риска, и различными подходами в выборе критериев диагностики самого заболевания, то есть оценки снижения отношения $ОФВ_1$ к жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (индекс Тиффно) по абсолютным показателям или процентах и по отношению к должным значениям в сравнении $ОФВ_1$ к форсированному ЖЕЛ (ФЖЕЛ) (индекс Генслера).

В основе различной трактовки ХОЗЛ лежат взгляды сторонников физиологического подхода, которые учитывают отношение $ОФВ_1$ к функционально слабой на выдохе ЖЕЛ, выраженной в процентах, и сторонников, определяющих более операционально отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ ($< 70\%$). Дело в том, что определение индекса Тиффно требует провести два отдельных исследования – при спокойном дыхании (ЖЕЛ) и при форсированном выдохе, что снижает точность результата. Более достоверным можно считать индекс Генслера, выполняемый за один прием: $ОФВ_1/ФЖЕЛ \cdot 100\%$, в норме 85-90% [5].

За рубежом часто определяют $ОФВ_1$ за 0,5; 2; 3 и 6 с, то есть время достижения наибольшей скорости выдоха, время выдоха половины ЖЕЛ и т.п.

При таком подходе возможны статистические расхождения, связанные с тем, что не учитываются показатели возрастных изменений функции легких, способные изменять соотношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$, и которые могут привести к снижению функции у людей молодого возраста и, соответственно, к недооценке начала бронхиальной обструкции, когда отношения

ЖЕЛ (CV) и ФЖЕЛ (CVL) сравнимы. Обсуждение проблемы осложняется еще больше при дифференциации хронического необструктивного бронхита с нулевой стадией ХОЗЛ (GOLD, 2006). Тем не менее, следует подчеркнуть проблематичность выявления именно ХОЗЛ, а не ориентировку на эпидемиологические данные при его диагностировании. Речь в данном случае речь идет о необходимости внедрения в практику экспресс-тестирования: $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ и $ОФВ_1$ за 6 секунд с результатом $< 0,73$.

Не вызывает сомнения, что актуальность ранней диагностики ХОЗЛ может быть связана с проблемой улучшения прогноза заболевания. С этой целью необходимы средства диагностики и лечения, например, прекращение табакокурения, введение заменителей сигарет, проведение постоянных медицинских консультаций, применение оксигенотерапии при острой и хронической дыхательной недостаточности. Эти меры могут значительно уменьшить количество заболевших, обострений и снизить темпы прогрессирования заболевания. У польских врачей такая практика оказалась действенной, так как количество людей, бросивших курить, снизилось почти вдвое (с 16,5 до 8,4%) заболеваемость ХОЗЛ, что доказано методом спирометрии и явилось единственным достоверным исследованием [6]. Другим условием улучшения прогноза ХОЗЛ являются выводы относительно эффективности лечения больных в III и IV стадии. Например, раннее и длительное лечение пролонгированными бронходилататорами, противовоспалительными препаратами, систематическое выполнение медицинских рекомендаций по преодолению малоподвижного образа жизни, а также операция по объемному уменьшению легкого (данный метод может быть рекомендован только пациентам с очень тяжелым ХОЗЛ при показателе $ОФВ_1 < 20\%$ от должных величин).

Можно предположить, что улучшение прогноза ХОЗЛ заложено в GOLD (2011), где рекомендована комбинированная оценка симптомов и рисков обострений, что является основой ведения пациентов с ХОЗЛ как нефармакологического, так и фармакологического спектра [1]. Не должен недооцениваться и благоприятный эффект от реабилитации и физической активности [2]. И наконец, необходимо выявлять коморбидные заболевания; и если они присутствуют, то лечить их необходимо так же, как и в том случае, если бы их не имел пациент с ХОЗЛ.

В целом клиническое течение ХОЗЛ требует выяснения причин ухудшения одышки, соблюдается ли базисная фармакологическая терапия на догоспитальном этапе, подавлен ли условный рефлекс курения, так как эти мероприятия и другие могут отодвинуть сроки наступления инвалидности. Постоянное информирование больных об их заболевании и методах его лечения могло бы уменьшить частоту обращений за медицинской помощью [7, 8]. Пристальному вниманию требуют и нетяжелые стадии, так как обострения при них довольно часты и, как подтверждают 2 недавних исследования, влияют на процесс снижения дыхательной функции [9].

Исследования последних лет по изучению ХОЗЛ свидетельствуют о реальных возможностях ранней диагностики этого заболевания. Однако вызывает беспокойство то положение, что диагностические методы могут слабо коррелировать с параметрами уже диагностированного ХОЗЛ и результатами эпидемиологического обследования населения. Так, при эпидемиологических обследованиях наличие хронического респираторного заболевания выявляется у 1/3 и даже у 1/4 выборки [10, 11]. Очевидно, что при определении функции внешнего дыхания (ФВД) у населения, если это не 0-я стадия

(GOLD, 2006), спирометрия необходима. И хотя в GOLD (2011) спирометрию в периоде обострения не рекомендуется проводить из-за ее трудной выполнимости и поэтому недостаточной точности, актуальность этого золотого диагностического стандарта не вызывает никакого сомнения (дифференциальная диагностика, оценка степени тяжести, мониторинг прогрессирования и т.д.). В Украине метод спирометрии применяют не очень широко. Хотя он необходим не только пульмонологам и терапевтам, но и в медицинских исследовательских лабораториях, в центрах спортивной медицины и профилактики, в центрах по изучению условий труда и страховых компаниях. Сейчас же проблемой выявления лиц, имеющих фактор риска (курение), занимаются пульмонологи, аллергологи и терапевты, так как именно они обследуют реальных курильщиков и экс-курильщиков. Единственным методом обследования остается клиническое обследование. Однако только опрос больных явно недостаточен, так как зачастую наличие хронического бронхита не связывается врачами с бронхиальной обструкцией в связи с тем, что у терапевтов нет obstructивной настороженности. Этому также способствует и то, что только 16-20% курильщиков страдают ХОЗЛ, а хронический необструктивный бронхит может регрессировать с прекращением курения. В то же время это решение в жизни больного не исключает наличия уже приобретенной бронхиальной обструкции. Более того, одышка может быть не выражена даже при значительной бронхиальной обструкции, доказанной при исследовании ФВД.

В свою очередь, и спирография предлагает свои нюансы. Так, пиковая скорость выдоха (ПОС) не всегда учитывается в контексте диагностики ХОЗЛ, так как может быть в пределах нормы даже при снижении ОФВ₁. Для объективной

диагностики ХОЗЛ все больные из группы риска должны исследоваться спирографически. Сравнительно недавние многоцентровые исследования, проведенные в Европе (Нидерланды, Испания, Бельгия) показали, что использование спирографии оказало реальное влияние на выявление функциональных легочных нарушений: у курильщиков (≥ 10 -12 пачко-лет) параметры были на 20% хуже, чем по результатам анкетирования [12, 13]. Следует также отметить, что выявленная бронхиальная обструкция не имела легкой стадии: от 1/3 до 1/2 – стадии болезни, которые приближались к тяжелым (ОФВ₁ $\leq 50\%$) [14-16].

Итак, ХОЗЛ – распространенное, постоянно прогрессирующее и еще плохо выявляемое заболевание, хотя является одной из основных причин инвалидности и смертности.

Его диагностика не может ограничиваться медицинскими осмотрами населения даже при применении стандартизованных опросников и ПОС, так как необходима спирометрия [17]. Приборы малого объема, недорогие и надежные в использовании, должны быть широкодоступны при работе с легочными больными, прежде чем применять развернутую спирографию. При такой организации может появиться шанс раскрытия проблемы: каким образом изменится прогноз ХОЗЛ при его ранней диагностике? Необходимо также просчитать материальные затраты и цену наблюдения и обследования при ранней диагностике ХОЗЛ. Такой план в высшей степени перспективен, так как речь идет о чрезвычайно актуальном развитии клинической медицины, а именно – пульмонологии, и это может стать толчком для объединения профессиональных усилий пульмонологов и терапевтов, врачей и организаторов здравоохранения.

Список литературы находится в редакции

Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном

Васильева О.С., Гущина Е.Е.
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Болезни органов дыхания относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. В структуре общей заболеваемости они занимают лидирующие позиции, являясь причинами временной нетрудоспособности и инвалидности [1].

Органы дыхания являются «входными воротами» для проникновения различных патогенов из внешней среды: вирусов, бактерий, пылевых частиц, аллергенов и др. В этих условиях нормальное функционирование респираторной системы возможно только при наличии достаточных механизмов защиты, сформировавшихся в процессе эволюции. Среди этих механизмов важную роль играет мукоцилиарный клиренс (МЦК), обеспечивающий механическую, химическую, противомикробную защиту и очищение дыхательных путей от различных органических и неорганических веществ [2] (рис. 1).

Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол. Количество клеток и желез, вырабатывающих секрет, увеличивается в направлении от альвеол к крупным бронхам. Мерцательный эпителий респираторного тракта обеспечивает постоянное движение этого секрета к полости рта, способствуя эвакуации клеточных остатков, инородных частиц и патологи-

ческих агентов. Таким образом, трахеобронхиальная слизь представляет собой одну из первых линий защиты организма от воздействия ингалированных газов, пыли, микроорганизмов [3].

Секрет, выстилающий поверхность дыхательных путей, является гетерогенным по своему происхождению: он содержит альвеолярную жидкость, секрет различных клеток, расположенных как на поверхности эпителия дыхательных путей, так и в субэпителиальном пространстве респираторного тракта, транссудат, мембранные и цитоплазматические компоненты разрушенных клеток [2]. За сутки у человека при нормальных условиях продуцируется около 50-100 мл бронхиального секрета, который образует два слоя: слизистый (золь), или перилимфарную жидкость, в которую, собственно, и погружены реснички, и муциновый слой (гель), лежащий над золем. Слизистый слой образуется на поверхности респираторного эпителия бокаловидными клетками и серозно-слизистыми железами. Перилимфарная жидкость состоит преимущественно из воды (95%),

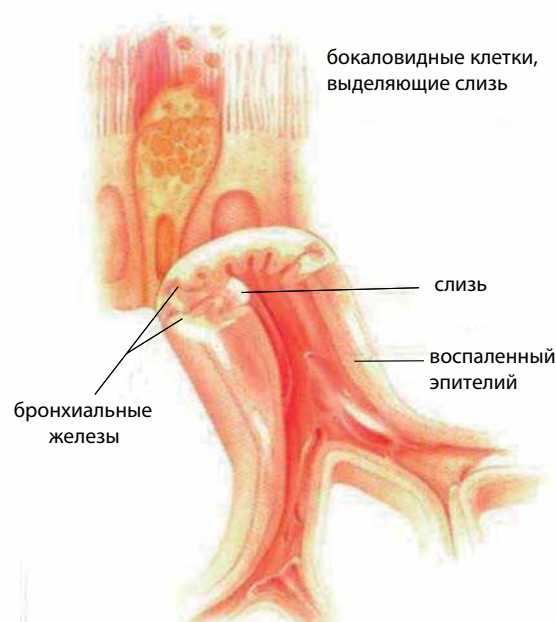


Рисунок 1. Трахеобронхиальная слизь

содержащей ионы Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , и макромолекулярных соединений. В состав последних входят кислые и нейтральные гликопротеины, альбумины, иммуноглобулины, в частности секреторный IgA, ингибиторы протеолитических ферментов, фосфолипиды. Золь-слой в физиологических условиях характеризуется низкой вязкостью, что позволяет ресничкам колебаться с большой частотой.

Гель (муциновый слой) представлен главным образом высокомолекулярными гликопротеидами, секретируемыми бокаловидными клетками. Своеобразная структура муцинов образует сеть полимеров за счет поверхностно расположенных тиоловых и цистеиновых групп. Последние связывают дисульфидными «мостиками» отдельные макромолекулы, что и определяет в значительной степени вязкость и эластичность бронхиального секрета. Кроме того, вязкость секрета во многом зависит от

соотношения кислых и нейтральных гликопротеинов. Если в нормальном бронхиальном секрете преобладают кислые муцины, то при гнойно-воспалительных процессах в бронхиальном дереве возрастает содержание нейтральных муцинов.

Важное значение имеют и другие реологические характеристики геля, в частности, такие как скручиваемость – способность образовывать нити под влиянием эластической деформации, адгезивность – способность слизи прилипать к твердой поверхности, текучесть – способность биологических жидкостей распределяться по твердой поверхности.

Говоря о значении реологических свойств бронхиального секрета в МЦК, следует отметить и кашлевой клиренс как дополнительный механизм очищения респираторного тракта. Кашлевой клиренс не зависит от деятельности ресничек, но его эффективность во многом обусловлена объемом и вязкостью бронхиального секрета [2]. Хорошо известно, что увеличение вязкости мокроты снижает эффективность кашлевого клиренса. Важная роль в кашлевом клиренсе принадлежит и перилициарной жидкости: она уменьшает адгезивность слизи и облегчает ее продвижение по поверхности дыхательных путей при кашле.

При воздействии повреждающего инфекционного и неинфекционного агента в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся гиперсекрецией слизи (рис. 2). До определенного момента последняя имеет защитный характер,

но в дальнейшем за счет повышения содержания гликопротеинов изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета. В результате увеличивается фракция геля, которая начинает преобладать над золей, и, соответственно, улучшаются вязкостно-эластические свойства бронхиального секрета [4]. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева [5]. Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а его инфицирование – к развитию эндообронхиального или бронхолегочного воспаления. Вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения приводят к развитию ателектазов [5].

Таким образом, итогом любого irritативного, инфекционного и аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов являются изменение количества и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов и их обтурация.

При разных патологических состояниях вязкость и эластичность секрета могут меняться неодинаковым образом. Это требует индивидуального подхода к пациенту и выбора определенного лекарственного препарата с учетом особенностей секреторных нарушений. При этом необходимо принимать во внимание

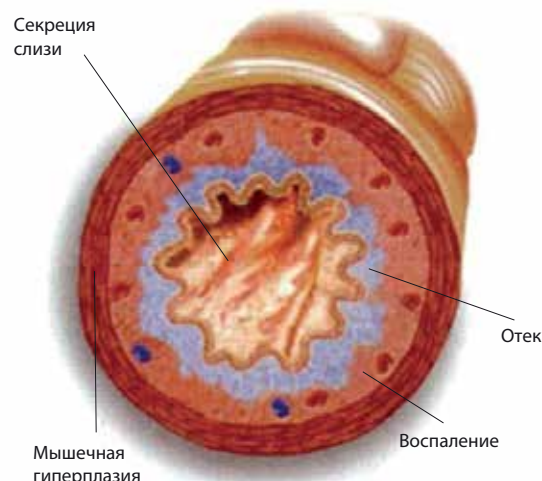


Рисунок 2. Воспаление в бронхах

механизм действия лекарственного вещества как на секреторную функцию, так и на свойства самого секрета. Так, в начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию, при непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета.

Подбор мукорегуляторов особенно важен в терапии заболеваний нижних дыхательных путей, так как повышенная вязкость мокроты является одним из основных патогенетических факторов обострения ХОБЛ и усиления бронхообструктивного синдрома [6].

В настоящее время известно много препаратов, разжижающих мокроту и регулирующих ее выход, которые успешно применяются при различных острых и хронических заболеваниях органов дыхания. С учетом механизмов действия все лекарственные препараты классифицируются следующим образом [7, 8]:

- препараты, влияющие преимущественно на гель-слой (муколитики и мукорегуляторы);
- препараты, увеличивающие преимущественно толщину золь-слоя (мукокинетики);
- стимуляторы мукоцилиарного клиренса: β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол) и метилксантины (аминофиллин, теофиллин).

Основными задачами проводимой муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее разжижение, стимуляция выведения и регидратация.

Муколитические средства

- Тиолсодержащие препараты (ацетилцистеин, месна).
- Вазициноиды (бромгексин, амброксол).
- Ферментные препараты (трипсин кристаллический, рибонуклеаза, дорназа-α).
- Препараты других групп (натрия гидрокарбонат, эрдостеин, гвайфенезин).

Мукорегуляторные средства

Эта группа препаратов представлена карбоцистеином. Механизм действия карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, что приводит к нормализации соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета. Это восстанавливает вязкость и эластичность слизи. Кроме того, препарат активирует регенерацию слизистой оболочки, восстанавливает ее структуру, уменьшает количество бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и снижает количество вырабатываемой слизи. Помимо этого, восстанавливаются секреция IgA, количество сульфгидрильных групп, улучшается мукоцилиарный клиренс.

Мукокинетические (отхаркивающие) средства

Указанные средства увеличивают преимущественно толщину золь-слоя слизи и способствуют эвакуации мокроты из бронхов. Среди них выделяют препараты **прямого действия** (корень алтея (настой), лист мать-и-мачехи (настой), йодиды или бромиды натрия и калия, натрия бензоат, терпингидрат, мукалтин) и препараты **рефлекторного действия** (трава термопсиса (настой, экстракт сухой), корень истода (отвар), корень девясила (отвар)), действующие через ак-

тивацию гастропульмонального вагусного рефлекса.

Препараты первой группы после всасывания в желудочно-кишечном тракте способны выделяться слизистой бронхов, увеличивая гидратирование слизи, повышая ее подвижность, уменьшая сопротивление движению ресничек в перифилиарном слое, что способствует отхождению мокроты. Растительные препараты, содержащие слизеобразные полисахариды, при выделении через слизистую бронхов, помимо мукокинетического, оказывают дополнительно обволакивающее, размягчительное и противовоспалительное действие. Ионы йода и брома быстро и активно секретятся бронхиальными железами, повышая выделение ими воды.

Мукокинематики рефлекторного действия способны раздражать рецепторы слизистой желудка за счет содержащихся в их составе сапонинов (эметин, ликорин), что, в свою очередь, через рвотный центр продолговатого мозга увеличивает активность бронхиальных желез и усиливает сокращения мышц бронхов. Мокрота становится более обильной, жидкой и легче откашливается. Однако следует учитывать, что большинство этих препаратов в дозах, достаточных для значимого усиления секреции, могут вызывать тошноту, рвоту и даже бронхоспазм. Поэтому в настоящее время мукокинематики в значительной мере вытеснены гораздо более эффективными и безопасными муколитическими препаратами.

Стимуляторы мукоцилиарного клиренса

Среди стимуляторов мукоцилиарного клиренса наибольшее признание нашли селективные β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол). Применение метилксантинов в настоящее время ограничено в силу их непредсказуемой фармакокинетики и узко-

го терапевтического интервала.

У больных с хронической обструктивной болезнью легких хороший эффект наблюдается при сочетании бронхолитических препаратов с муколитиками. Давно обратили внимание на то, что β_2 -симпатомиметики (фенотерол, сальбутамол и др.) и теofilлин потенцируют мукоцилиарный клиренс, а теofilлин и М-холинолитики (ипратропиума бромид), уменьшая воспаление и отек слизистой, облегчают отхождение мокроты. Тем не менее добавление к лечению карбоцистеина (муколитика и мукорегулятора, восстанавливающего структуру слизистой и стимулирующего ее защитные свойства), НАС или амброксола (муколитика, стимулирующего синтез сурфактанта) может значительно ускорить достижение ремиссии заболевания.

Этой цели способствует и создание комбинированных препаратов, позволяющих уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств. К ним относится препарат **Аскорил**, который содержит в своем составе сальбутамол (β_2 -агонист), бромгексин (муколитик), гвайфенезин (отхаркивающее средство, стимулирующее секрецию жидкой части бронхиальной слизи) и ментол (мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез).

Сальбутамол, являясь селективным агонистом β_2 -адренорецепторов, затрудняет высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, простагландина (PgD2) и других биологически активных веществ в течение длительного времени; подавляет раннюю и позднюю реактивность бронхов; предупреждает и купирует спазмы бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивая объем форсированного выдоха (ОФВ₁ и жизненную емкость легких (ЖЕЛ)).

Наряду с перечисленными свойствами сальбутамол



Рисунок 3. Цветы гваякового дерева

улучшает отхождение мокроты, стимулирует выработку слизи, митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей. Он также способен увеличивать продукцию сурфактанта и модулировать холинергическую нейротрансмиссию, активировать функции мерцательного эпителия бронхов. Одним из важных свойств салбутамола является торможение выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, в частности анти-IgE-индуцированного выброса гистамина. При этом устраняются антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта и выделение фактора хемотаксиса нейтрофилов, что препятствует развитию аллергического бронхоспазма.

Вторым мукоактивным компонентом, входящим в состав Аскорила, является **гвайфенезин** – вещество растительного происхождения. Основой для производства гвайфенезина в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева – *Guaiacum officinale* L. (*guaiacum* – латиниз. индейское название растения). *Guaiacum officinale* (из семейства *Zygophyllaceae* – парнолистниковых) – вечнозеленое дерево с пар-

но-перисто-сложными листьями (рис. 3), твердой и тяжелой древесиной, высотой около 12 м, растущее в северной части Южной Америки и Центральной Америке (Багамские и Антильские острова), Флориде (США).

Использование гвайфенезина в терапии началось в конце XIX в., когда была обнаружена его антисептическая эффективность. Сначала он применялся при очень большом числе показаний: для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, туберкулеза легких, при диспепсии, тифе и ревматизме. Свое признание в качестве экспекторанта препарат получил только в 1952 г. С этого времени начинается активное использование гвайфенезина как противокашлевого средства при острых заболеваниях респираторного тракта и обострении хронического трахеобронхита, чаще в комбинациях с другими лекарственными препаратами, направленными на устранение респираторных симптомов [9].

Комплексное действие гвайфенезина заключается в стимуляции рецепторов слизистой оболочки желудка, при этом рефлекторно увеличивается секреция желез дыхательных путей. Гвайфенезин не только усиливает секрецию бронхиальных желез, но и осла-

бляет поверхностное натяжение и прилипание мокроты к слизистой бронхов, уменьшает ее вязкость за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи. Кроме того, гвайфенезин повышает активность мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол, способствуя продвижению мокроты по дыхательным путям и ее выведению. В результате увеличивается объем выделяемой мокроты.

Уже давно были известны свойства растения *Adhatoda vasica* (рис. 4) разжижать мокроту и способствовать ее выделению. После проведенных исследований из растения было выделено активное вещество – вазичин, а затем синтезирован его химический аналог – бромгексин.

Бромгексин известен с 1963 г. При приеме внутрь он превращается в печени в активный метаболит – амброксол, который уменьшает вязкость секрета бронхиальных желез, оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие. Подобный эффект связан с деполимеризацией и разрушением кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Помимо этого, бромгексин стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и, воздействуя на бронхиальные железы, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов. Но самым важным свойством препарата является его способность стимулировать синтез сурфактанта альвеолярными пневмоцитами II порядка и клетками Клара и тем самым восстанавливать мукоцилиарный клиренс. Таким образом, бромгексин разжижает вязкий, липкий бронхиальный секрет, уменьшает его адгезивность и обеспечивает его продвижение по дыхательным путям [10].

Ментол оказывает спазмолитическое действие, мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами и восстанавливает функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов.



Рисунок 4. *Adhatoda vasica* (предшественник бромгексина)

Показания к применению

По результатам исследований терапевтической эффективности **Аскорила** у пациентов с различными заболеваниями органов дыхания (острый и хронический бронхит, бронхиальная астма (БА), ХОБЛ, пневмония), проведенных в России и за рубежом, отмечен высокий лечебный эффект препарата, достигающий 78-96%. Наилучший результат получен от лечения пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями. У больных наблюдались достоверное увеличение бронхиальной проходимости, уменьшение интенсивности кашля и облегчение отхождения мокроты. При лечении больных с ОРВИ была доказана более высокая эффективность Аскорила по сравнению с монотерапией другими муколитическими препаратами (бромгексин, амброксол,



Рисунок 5. Терапевтические эффекты Аскорила

ацетилцистеин, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного/ночного кашля, количества и характера мокроты [11, 12].

Препарат имеет высокий профиль безопасности. Как правило, серьезных побочных эффектов не отмечалось, однако у 6-8% пациентов возникали кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме суточной дозы, равной 30 мл [13]. Снижение дозы препарата способствовало устранению указанных явлений. Поскольку побочные эффекты наиболее характерны для пациентов с гиперсимпатикотонией, рационально снижать начальную дозу препарата у таких больных примерно в 2 раза.

У детей безопасность Аскорила была изучена в нескольких исследованиях [11, 14, 15]. Ни в одном из них не выявлено системного побочного действия лекарственного

средства, связанного с влиянием на сердечно-сосудистую систему. Число побочных эффектов обычно не превышает 3% и характеризуется в основном аллергическими реакциями.

Таким образом, Аскорил одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета (БА, трахеобронхит, ХОБЛ, пневмония, эмфизема легких, коклюш, пневмокониоз, туберкулез легких и др.) [13]. Применяя один лекарственный препарат (Аскорил), можно получить одномоментно несколько лечебных эффектов (рис. 5), сократить длительность лечения заболевания, снизить лечебную нагрузку на пациента, уменьшить риск возможных побочных эффектов, повысить приверженность больного к лечению.

Литература

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой АН, Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 1.
2. Черняк Б.А. Муколитическая терапия при заболеваниях легких // Consilium medicum. Пульмонология. 2009. № 1. С. 17-20.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 26/2012

АСКОРИЛ® Экспекторант

Инструкция для специалистов



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

Сироп для приема внутрь, 100 мл

Состав

10 мл сиропа содержат активные вещества:
сальбутамол сульфат – 2 мг
бромгексин гидрохлорид – 4 мг
гвайфенезин – 100 мг
ментол – 1 мг

Показания к применению

Острые и хронические бронхолегочные заболевания (бронхиальная астма, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, эмфизема легких, коклюш, пневмокониоз и другие), сопровождающиеся образованием трудно отделяемого вязкого секрета в составе комбинированной терапии

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым назначают по

10 мл (2 чайных ложки) сиропа 3 раза в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально.

Побочные действия

Редко – головная боль, головокружение, повышенная нервная возбудимость, нарушение сна, сонливость, тремор, судороги, тошнота, рвота, диарея, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учащенное сердцебиение, окрашивание мочи в розовый цвет, аллергические реакции (сыпь, крапивница), снижение артериального давления, коллапс.

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

Другие бета₂-адреномиметические средства и теofilлин усиливают действие сальбутамола и

увеличивают вероятность появления побочных эффектов. Аскорил Экспекторант не назначают одновременно с препаратами, содержащими кодеин и другими противокашлевыми средствами, т.к. это затрудняет отхождение разжиженной мокроты. Не рекомендуется применять препарат одновременно с такими неселективными блокаторами бета-адренорецепторов, как пропранолол. Входящий в состав препарата Аскорил Экспекторант сальбутамол не рекомендуется пациентам, которые получают ингибиторы моноаминоксидазы. Диуретики и препараты глюкокортикостероидов усиливают гипокалиемический эффект сальбутамола.

Особые указания

С осторожностью назначают при гипертиреозе, сахарном диабете, заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма) и пептической язве желудка или двенадцатиперстной кишки. В период приема препарата лучше воздержаться от управления автомобилем и иной деятельности, требующей точной координации, быстроты реакции и концентрации внимания.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление проявления побочных действий. Лечение: симптоматическое

Перед применением и назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией

Клинические рекомендации Американского общества инфекционистов по лечению острого бактериального риносинусита у взрослых и детей

Anthony W. Chow¹, Michael S. Benninger², Itzhak Brook³, Jan L. Brozek^{4,5}, Ellie J.C. Goldstein^{6,7}, Lauri A. Hicks⁸, George A. Pankey⁹, Mitchel Seleznick¹⁰, Gregory Volturo¹¹, Ellen R. Wald¹², Thomas M. File Jr^{13,14}

Данные руководства основываются на принципах доказательной медицины и касаются диагностики и начальной тактики ведения взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом. Руководства разработаны многопрофильной группой экспертов IDSA (Infectious Disease Society of America; Американское общество инфекционистов), в которую вошли клиницисты и исследователи в области терапии, педиатрии, неотложной медицинской помощи, отоларингологии, общественного здравоохранения, эпидемиологии, инфектологии.

В данных руководствах термин «риносинусит» употребляется наравне с термином «синусит», так как воспаление придаточных пазух носа (ППН) практически всегда сопровождается воспалением слизистой оболочки носовой полости [7, 8]. Риносинусит (РС) является чрезвычайно распространенным заболеванием. В ходе национальных исследований в сфере здравоохранения, проводимых в США в 2008 г., было установлено, что примерно у 1 из 7 (13,4%) неинституционализированных пациентов в возрасте старше 18 лет в течение предшествующих 12 мес был диагностирован РС [9]. Среди взрослых заболевание чаще встречается у женщин (примерно в 1,9 раза); преимущественно страдают пациенты в возрасте 45-74 лет [9].

Острый РС (ОРС) представляет собой воспаление слизистой оболочки, выстилающей носовые ходы и ППН, которое длится не более 4 нед.

Провоцирующими факторами развития ОРС являются аллергены, раздражающие факторы окружающей среды, инфекционные агенты (вирусы, бактерии или грибы). Наиболее часто причиной ОРС являются вирусы, вызывающие инфекции верхних дыхательных путей. В ходе проспективных исследований, проводимых среди детей младшего возраста (6-35 мес), было установлено,

что частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) составляет 6 случаев на 1 пациента в год [10]. У взрослых данный показатель составляет 2-3 случая в год [11]. Вторичные бактериальные инфекции ППН, развивающиеся на фоне ОРВИ, являются относительно редкими и наблюдаются в 0,5-2% случаев у взрослых [12, 13] и около 5% случаев у детей [14]. Бактериальная инфекция в качестве этиологического фактора при ОРС обнаруживается в 2-10% случаев, в то время как частота вирусной этиологии заболевания составляет 90-98% [12]. Несмотря на это, при наличии симптомов ОРС антибактериальные препараты (АБП) назначают очень часто – ОРС занимает пятое место среди ведущих причин назначения АБП в терапевтической практике [15]. По оценкам экспертов, в 1996 г. общая сумма прямых медицинских расходов в связи с первично установленным диагнозом «синусит» превысила 3 млрд долларов [16].

Недавно проведенное в США исследование по назначению АБП амбулаторным больным с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) показало, что АБП назначаются 81% взрослых пациентов с ОРС [17, 18], хотя в ходе плацебо-контролируемых рандомизированных исследований было установлено, что у таких

больных примерно в 70% случаев наблюдается спонтанное разрешение симптомов [18].

Таким образом, нерациональное назначение АБП является основной проблемой при ведении пациентов с ОРС, что в значительной степени обусловлено сложностью дифференциальной диагностики острого бактериального и вирусного РС. В связи с этим в течение последних 10 лет были опубликованы несколько практических руководств по лечению острого бактериального РС (ОБРС), в разработке которых принимали участие различные профессиональные организации США и Канады, такие как: The American College of Physicians (Американский колледж терапевтов; 2001) [19, 20]; The American Academy of Pediatrics (Американская академия педиатрии; 2001) [21]; The Rhinosinusitis Initiative (Инициатива по риносинуситу), представленная The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (Американская академия аллергии, астмы и иммунологии), The American Academy of Otolaryngic Allergy (Американская академия аллергических заболеваний ЛОР-органов), The American College of Allergy, Asthma and Immunology (Американский колледж аллергии, астмы и иммунологии), The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck

Surgery (AAO-HNS; Американская академия отоларингологии, хирургии головы и шеи), The American Rhinologic Society (Американское общество ринологов; 2004) [7]; The Sinus and Allergy Health Partnership (Общество по аллергии и заболеваниям околоносовых пазух; 2004) [22]; The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (Объединенный совет по аллергии, астме и иммунологии; 2005) [23]; The Agency for Health Care Research and Quality (Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания; 2005) [24]; AAO-HNS (2007) [25]; The Institute for Clinical Systems Improvement (Институт улучшения клинических систем; 2008) [26]; The Canadian Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (Канадское общество отоларингологии, хирургии головы и шеи; 2011) [27].

В данных руководствах приводятся различные мнения относительно клинических критериев для назначения антибактериальной терапии (АБТ), а также выбора схемы ее применения, рассмотрены наиболее спорные вопросы, касающиеся начальной эмпирической терапии взрослых и детей с ОБРС. Основное внимание уделено установлению клинических проявлений, на основании которых можно дифференцировать ОБРС от вирусного, а также выбору режима АБТ на основании чувствительности к антибиотикам актуальных в настоящее время респираторных патогенов.

Основной целью данных руководств является рациональное использование АБП первой линии у пациентов с предполагаемым ОБРС. Кроме того, данные рекомендации направлены на снижение частоты чрезмерного или нецелесообразно-

го применения АБП у пациентов с острым вирусным РС или самоограничивающейся инфекцией, а также предотвращение развития антибиотикорезистентности среди респираторных патогенов.

Руководства предназначены в первую очередь для врачей первичного звена амбулаторной помощи, отделений неотложной терапии, в том числе семейных врачей, интернистов, педиатров, врачей неотложной помощи. Также они будут полезны инфекционистам, отоларингологам, аллергологам, хирургам, оперирующим на голове и шее. Кроме того, это одни из первых практических клинических руководств, разработанных IDSA с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций) для оценки уровня доказательности и степени убедительности рекомендаций.

Терапевтические трудности при лечении ОБРС

Данные руководства были созданы в связи с большим количеством терапевтических трудностей, с которыми сталкиваются врачи, оказывающие первичную медицинскую помощь взрослым и детям с предполагаемым ОБРС.

Недостаточная точность общепринятых методов диагностики

Золотым стандартом диагностики ОБРС является выделение из ППН бактерий в количестве ≥ 104 КОЕ/мл [7, 12, 13]. Контаминация аспирата из ППН или неправильное определение количественного содержания

бактерий в нем являются наиболее частыми «подводными камнями», которые могут привести к неверной интерпретации результатов. Например, можно сделать заключение о наличии инфекции, в то время как выделенные бактерии представляют собой контаминат из полости носа. На основании выделения бактерий из околоносовых пазух исследователи [28-30] подтверждают диагноз ОБРС как у взрослых, так и у детей, оценивают эффективность АБТ в отношении эрадикации бактериальных патогенов в ППН [12].

Терапевтические неудачи также могут быть обусловлены выделением возбудителей, резистентных к АБП [29]. Тем не менее, аспирация содержимого ППН является инвазивной, трудоемкой и болезненной процедурой, что усложняет ее использование терапевтами в повседневной практике на этапе оказания первичной медицинской помощи. В этой связи представляет интерес использование культур, полученных при помощи эндоскопа из среднего носового хода, как альтернатива исследованию аспирата из ППН у пациентов с ОБРС [31], однако данная манипуляция находится вне компетенции большинства участковых терапевтов, а целесообразность ее применения у детей не подтверждена.

Таким образом, в большинстве контролируемых рандомизированных исследований эффективности АБТ диагноз ОБРС основывался на наличии комплекса симптомов и признаков (табл. 1), а также рентгенологическом подтверждении поражения ППН. К сожалению, на основании указанных диагностических критериев отличить ОБРС от вирусного не представляется возможным. Следовательно, у части пациентов,

Таблица 1. Общепринятые диагностические критерии синусита (в модификации Meltzer et al. [7])

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> Гнойные выделения из передних отделов полости носа Гнойные или желтоватые выделения из задних отделов полости носа Заложенность носа вследствие отека слизистой оболочки и обструкции носовых ходов Гиперемия и/или отечность лица Боль и/или чувство распирания в области лица Гипосмия или аносмия Лихорадка (при остром синусите) 	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Боль в ухе, заложенность, чувство распирания Неприятный запах изо рта Зубная боль Кашель Лихорадка (при подостром или хроническом синусите) Слабость

Примечание: диагноз устанавливается при наличии по крайней мере 2 больших и 1 малого или ≥ 2 малых критериев

которые были включены в исследование, вероятно, имела место вирусная инфекция, которая является самолимитирующейся и не предполагает ответа на АБТ. Это может приводить к недооценке потенциальной пользы АБТ [12].

Визуализирующие исследования при предполагаемом ОБРС

Визуализирующие исследования, такие как обзорная рентгенография и компьютерная томография (КТ), часто применяются клиницистами для диагностики ОБРС. К сожалению, данные методы не являются специфичными и не позволяют дифференцировать ОБРС от вирусного. Kovatch et al. [32] установили, что более чем у половины детей с симптомами и признаками острого вирусного РС обнаруживаются патологические изменения на рентгенограмме верхнечелюстных пазух. С другой стороны, такие изменения часто наблюдаются и у здоровых детей [32–34], а также у детей, которым КТ проводится по поводу нереспираторных жалоб [35]. Gwaltney et al. [36] целенаправленно проводили КТ здоровым пациентам молодого возраста с недавно установленным диагнозом ОРВИ и в 87% случаев обнаруживали значительные патологические изменения в верхнечелюстных пазухах. Наконец, Kristo et al. отметили, что у 68% детей с симптомами ОРВИ [37] и 42% здоровых детей школьного возраста [38] при проведении МРТ выявляются значительные патологические изменения в ППН.

Данные исследования свидетельствуют о том, что у большинства детей и взрослых с неосложненной ОРВИ при проведении визуализирующих методов диагностики (обзорная рентгенография, КТ, МРТ) обнаруживаются патологические изменения в ППН, не отличимые от тех, которые наблюдаются при ОБРС. В связи с этим, тогда как нормальные результаты визуализирующих диагностических методов позволяют исключить диагноз ОБРС, наличие патологических изменений не может быть основанием для его подтверждения, а проведение таких исследований не может считаться обязательным при неосложненном течении ОБРС

Кроме того, исследования, в которых критерием включения является наличие респираторных симптомов и обнаружение патологических изменений при проведении рентгенографии или других визуализирующих методов диагностики (большинство рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность АБТ), не могут рассматриваться как надежные и достоверные при оценке течения заболевания или эффективности АБТ.

Отличительные признаки ОБРС и ОРВИ

Существует небольшое количество исследований с участием как взрослых, так и детей, в которых отмечена корреляция между наличием симптомов и признаков респираторного заболевания и бактериологическими находками при аспирации содержимого из околоносовых пазух [12, 28, 30, 39]. Дополнительным критерием, позволяющим отличить бактериальную инфекцию от вирусной, является продолжительность симптомов свыше 7–10 дней; он основывается на характере течения риновирусной инфекции [40]. Однако вероятность подтверждения ОБРС при аспирации содержимого ППН составляет лишь около 60% среди взрослых пациентов, продолжительность симптомов у которых – ≥ 7 –10 дней [41]. Для установления других отличительных признаков бактериального и вирусного РС рассматривается течение риновирусной инфекции, описанной Gwaltney et al. [40].

ОРВИ характеризуются наличием назальных симптомов (выделения из носа, заложенность/обструкция) и/или кашля. Пациенты также могут предъявлять жалобы на першение в горле. Обычно выделения из носа вначале светлые и водянистые. Однако нередко характер выделений меняется с течением заболевания. Наиболее часто выделения становятся обильными, приобретают слизистый характер, могут на несколько дней становиться гнойными (густыми, окрашенными, непрозрачными). Затем выделения вновь приобретают слизистый характер, а со временем становятся прозрачными и исчезают. Смена характера выделений от слизистого до гнойного и обратно при

неосложненной ОРВИ происходит без применения АБТ. У большинства пациентов ОРВИ не сопровождается лихорадкой, либо лихорадка отмечается лишь в начале заболевания, часто в сочетании с другими общими симптомами, такими как головная боль и миалгия. Обычно лихорадка и симптомы общей интоксикации исчезают в течение 24–48 ч, в то время как респираторные проявления выступают на передний план.

Важный признак – динамика симптомов заболевания; в большинстве случаев неосложненного течения ОРВИ продолжительность респираторных симптомов составляет 5–10 дней. Несмотря на то что указанные симптомы могут полностью не исчезнуть к 10-му дню заболевания, их максимальная выраженность отмечается к 3–6-му дню и затем начинает уменьшаться.

С учетом такого клинического течения неосложненной ОРВИ Инициативой по риносинуситу были предложены признаки, которые с большей вероятностью свидетельствуют в пользу ОБРС по сравнению с ОРВИ [7]. Помимо продолжительности симптомов и признаков заболевания важными отличительными чертами, позволяющими дифференцировать бактериальную инфекцию от вирусной, считают динамику заболевания и признаки его прогрессирования.

Выделяют три **характерных для ОБРС клинических признака**:

- персистенция симптомов заболевания более 10 дней без положительной динамики;
- выраженность симптомов, сопровождающихся лихорадкой ($\geq 39^\circ\text{C}$) и гнойными выделениями из носа по меньшей мере в течение 3–4 дней подряд в первые дни заболевания;
- двухволновой характер заболевания: внезапное ухудшение симптомов после кажущегося улучшения на 5–6-й день заболевания [7, 42].

Наиболее часто отмечают такие симптомы, как выделения из носа (в любом количестве), кашель в дневное время (может усиливаться ночью), в то время как лихорадка, головная и лицевая боль являются более вариабельными признаками. Такие пациенты могут обращаться за медицинской

помощью прежде всего из-за продолжительности симптомов, а не их выраженности.

При наличии выраженных проявлений (лихорадка, головная и лицевая боль) ОБРС можно отличить от ОРВИ по 2 признакам. При ОРВИ лихорадка характерна для начальной стадии заболевания и исчезает через 24-48 ч, в то время как гнойные выделения из носа появляются только к 4-5-му дню заболевания. При ОБРС, наоборот, лихорадка и гнойные выделения из носа отмечаются по меньшей мере 3-4 дня подряд в начальной стадии заболевания. Несмотря на то, что классическими клиническими проявлениями ОБРС у взрослых считают триаду симптомов (головная боль, лицевая боль, лихорадка), более характерным признаком является персистенция симптомов. У детей при ОБРС чаще всего отмечают кашель (80%), выделения из носа (76%) и лихорадку (63%). Родители детей дошкольного возраста часто предъявляют жалобы на неприятный запах изо рта у детей. Головная и лицевая боль, а также отечность у детей наблюдаются редко. При ухудшении симптомов у пациентов может возобновляться лихорадка, повторно возникать или увеличиваться интенсивность выделений из носа, кашля, появляться выраженная головная боль. Такой двухволновой характер заболевания является классическим проявлением любого бактериального осложнения ОРВИ, клинически сходного с ОБРС, как, например, острый средний отит или пневмония.

Рандомизированные контролируемые исследования эффективности АБТ предполагаемого ОБРС

С 2005 г. были опубликованы 5 систематических обзоров и метаанализов эффективности АБТ по сравнению с плацебо [18, 24, 25, 43, 44]. Имеются данные 17 исследований с участием взрослых пациентов и 3 исследований среди пациентов детского возраста, в которых сравнивалась эффективность антибиотиков по сравнению с плацебо. В оценке качества данных исследований существует один спорный момент (помимо методологических погрешностей рандомизации, сокрытия, маскирования

данных) – заключение о наличии у пациентов не вирусного, а ОБРС без бактериального подтверждения. Наиболее частые упущения: у многих пациентов при продолжительности симптомов, составляющей 7 дней, не уточняется, уменьшалась или увеличивалась их выраженность; визуализирующие методы диагностики использовались в качестве критериев включения в исследование. В связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью выборки пациентов в отношении наличия у них ОБРС есть веские основания полагать, что у многих участников исследования отмечался неосложненный острый вирусный РС, а не бактериальный [12].

Тем не менее, данные большинства таких исследований демонстрируют преимущества применения АБТ. В целом, показатель ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить; NNT – the number needed to treat) составил 13 (95% доверительный интервал; ДИ=9–22). То обстоятельство, что примерно у 65% пациентов, получавших плацебо, отмечалось спонтанное улучшение состояния, может привести к ошибочному заключению, что некоторые пациенты с ОБРС не нуждаются в АБТ, когда в действительности у них может просто не быть ОБРС. Можно предположить, что польза от применения АБП была бы гораздо более очевидной, если бы в исследовании принимало участие большее количество пациентов с ОБРС. При проведении исследований с участием пациентов детского возраста ЧБНЛ составило 5 (95% ДИ=4–15). Очевидная разница показателей ответа на терапию среди взрослых и детей обусловлена более строгими критериями включения в исследование ОБРС в детской популяции; кроме того, пациенты детского возраста могут лучше отвечать на АБТ.

Эмпирическая АБТ при подозрении на ОБРС на основании данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Практика доказательной медицины требует, чтобы клинический выбор АБП при ОБРС основывался на данных рандомизированных пла-

цебо-контролируемых исследований, если таковые проводились. К сожалению, большинство таких исследований, сравнивая различные режимы АБТ ОБРС, могут оценить только клинические исходы без микробиологического подтверждения. Учитывая данное обстоятельство, а также высокую частоту спонтанного самоизлечения у пациентов с острым неосложненным РС, АБП оцениваются как более эффективные, чем они есть на самом деле, а препараты с превосходной эффективностью – как умеренно эффективные (так называемый эффект Поллианны, описанный Marchant et al.) [65]. Таким образом, несмотря на то, что было разработано множество схем АБТ, не уступающих по клинической эффективности амоксициллину, они не могут в действительности приравниваться к средствам первой линии терапии при лечении ОБРС.

Клиническое значение антибиотикорезистентности

Рост антибиотикорезистентности среди респираторных патогенов обусловил образование самовоспроизводящегося порочного круга, в котором задействованы антибиотики широкого спектра, что в свою очередь приводит к увеличению давления отбора с развитием еще большей резистентности [66, 67]. Данная проблема усложняется недостаточным количеством микробиологических исследований для подтверждения этиологического диагноза ОБРС и оценки микробиологического исхода. Наконец, хотя есть и исключения, лабораторное подтверждение развития антибиотикорезистентности не всегда коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом. Установление персистенции инфекции, отсутствие клинического эффекта при отсутствии структурных аномалий и нормальных параметрах фармакокинетики и фармакодинамики АБП являются необходимым условием для установления клинически значимой антибиотикорезистентности.

Например, в 2008 г. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; Институтом клинических и лабораторных стандартов) были пересмотрены минимальные подавляющие концентрации (МПК) пенициллина в

отношении *S. pneumoniae*: умеренно чувствительными стали считать возбудителей, для которых МПК пенициллина составляет 4 мкг/мл (вместо ≤ 1 мкг/мл), устойчивыми – при МПК ≥ 8 мкг/мл (вместо ≥ 2 мкг/мл). Это обусловлено тем, что прежние значения, которые основывались на концентрациях пенициллина в спинномозговой жидкости, не коррелировали с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с неменингеальной агрессивной пневмококковой инфекцией [68]. В связи с тем что пероральный амоксициллин обладает более благоприятными параметрами фармакокинетики и фармакодинамики по сравнению с пероральным приемом калиевой соли пенициллина, β -лактамы для перорального применения считаются более предпочтительными в лечении неменингеальной пневмококковой инфекции. Пересмотренные показатели МПК для перорального амоксициллина аналогичны таковым для пенициллина для внутривенного введения.

Также исследуется клиническое значение устойчивости к макролидам среди *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. В ходе недавних исследований были обнаружены неоспоримые доказательства того, что инфекции, обусловленные пневмококками, устойчивыми к макролидам и пенициллинам, являются существенным фактором риска неэффективности терапии данными препаратами при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей [69–72]. Аналогичные данные получены в случае нецелесообразной АБТ у пациентов с ОБРС, вызванным *H. influenzae*, при исследовании содержимого ППН после лечения [12]. Установлено, что развитие антибиотикорезистентности – динамичный процесс, который постоянно эволюционирует. Схемы АБТ, которые признаны эффективными на основании исследований, проводимых до возникновения антибиотикорезистентности (например, открытие *H. influenzae*, продуцирующей β -лактамазу, в 70-х годах XX в.), не могут рассматриваться в качестве современных методов лечения без подтверждения чувствительности к соответствующим АБП по данным антибиотикограммы. Это обстоя-

тельство еще больше обесценивает данные рандомизированных контролируемых исследований, касающихся выбора схемы современной эмпирической АБТ ОБРС.

В связи с вышесказанным, рекомендации относительно АБТ ОБРС нуждаются в пересмотре. В данных руководствах приведены рекомендации, касающиеся некоторых спорных вопросов лечения ОБРС; при их составлении использовалась система GRADE.

Рекомендации, касающиеся начальной терапевтической тактики при ОБРС

1. Клинические признаки, свидетельствующие о бактериальном характере РС (любой из нижеперечисленных):

- персистирующий характер симптомов и признаков ОРС (≥ 10 дней) без какого-либо клинического улучшения (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – низкий/средний);
- значительная выраженность симптомов (лихорадка ≥ 39 °C, гнойные выделения из носа, лицевая боль продолжительностью по меньшей мере 3-4 дня подряд в начальной стадии заболевания (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – низкий/средний);
- ухудшение симптомов заболевания: возобновление лихорадки, головной боли или увеличение количества выделений из носа после кажущегося улучшения состояния, следующего за симптомами, характерными для ОРВИ, наблюдавшимися в течение 5–6 дней (двухволновой характер течения болезни; степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – низкий/средний).

Рентгенографическое исследование при неосложненном ОБРС не рекомендовано.

Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного РС без проведения бактериологического исследования представляет значительные трудности. Необходимо проведение дополнительных рандо-

мизированных контролируемых исследований эффективности АБТ по сравнению с плацебо с использованием четких критериев клинической эффективности. Они должны сопровождаться бактериологическим исследованием содержимого ППН до и после лечения для установления характера течения заболевания и эффективности АБТ. Также изучается возможность использования с этой целью культуры, выделенной при помощи эндоскопа из среднего носового хода.

2. Назначение эмпирической АБТ рекомендовано как можно раньше после установления клинического диагноза ОБРС (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

Некоторым пациентам с нетяжелым течением заболевания может быть показано наблюдение в течение 3 дней без назначения АБП (84% случаев неэффективной терапии отмечались в течение 72 ч у детей, получавших плацебо) [61]. По истечении 3 дней при отсутствии положительной динамики им следует назначить АБТ.

3. В качестве средства для эмпирической АБТ ОБРС у детей рекомендован амоксициллина/клавуланат (а не амоксициллин; степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

При рвоте у детей, что исключает возможность перорального применения антибиотиков, назначают цефтриаксон в дозе 50 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно. Пероральный прием может быть возобновлен через 24 ч после прекращения рвоты.

Необходимо проведение мониторинга чувствительности к АБП всех респираторных патогенов (как на региональном, так и национальном уровне) с целью выбора препаратов для эмпирической терапии.

Частота обнаружения различных респираторных патогенов при аспирации содержимого ППН у пациентов с ОБРС приведена в табл. 2.

4. В качестве средства для эмпирической АБТ ОБРС у взрослых рекомендован амоксициллина/клавуланат (а не амоксициллин; степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий).

Амоксициллина/клавуланат в стандартных дозах рекомендован в качестве средства первой линии терапии ОБРС как у взрослых, так и у детей. Однако его применение нецелесообразно при инфекциях, вызванных пневмококком, устойчивым к пенициллину. Механизм устойчивости в таком случае обусловлен мутацией пенициллин-связывающего белка-3 (penicillin binding protein 3; PBP3;) и не может быть преодолен добавлением ингибитора β -лактамазы. Кроме того, увеличивается количество сообщений о появлении β -лактамазоположительных штаммов *H. influenzae*, устойчивых к амоксициллину/клавуланату [85, 98].

5. Для лечения взрослых и детей, проживающих в регионах с высоким уровнем распространения ($\geq 10\%$) инвазивного *S. pneumoniae*, устойчивого к пенициллину, с тяжелым течением заболевания (симптомы общей интоксикации, температура тела $\geq 39^\circ\text{C}$, риск развития гнойных осложнений), детей, посещающих детские сады, детей в возрасте до 2 лет, лиц старше 65 лет, пациентов с недавней госпитализацией в анамнезе или получавших АБТ в течение последнего месяца, иммунокомпрометированных пациентов применяют амоксициллина/клавуланат в высоких дозах (суточная доза – 2 г 2 раза в сутки или 90 мг/кг 2 раза в сутки; степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий).

Следует учитывать, что распространенность устойчивого или умеренно чувствительного к пени-

циллина пневмококка в популяции может иметь не только географический, но и временной характер. Это подтверждается изменением чувствительности пневмококка в некоторых популяциях, которое наблюдается после введения 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV7), с появлением высоковирулентных устойчивых невакцинных серотипов *S. pneumoniae*, таких как серотип 14 и 19A [86, 103]. В 2010 г. для вакцинирования детей PCV7 была заменена на PCV13 [104]. PCV13 содержит 6 дополнительных антигенов пневмококка, включая серотип 19A. Ожидается, что ее применение существенно сократит количество заболеваний, вызванных пневмококком, устойчивым к пенициллину. Протективный эффект PCV13 в отношении серотипа 19A пневмококка был подтвержден в ходе исследования, посвященного изучению ее эффективности [99]. Таким образом, при выборе схемы АБТ следует учитывать профиль чувствительности к антибиотикам преобладающих возбудителей по данным отчетов соответствующих локальных и региональных учреждений.

Для сравнения экономической эффективности применения высоких и стандартных доз амоксициллина/клавуланата у взрослых и детей необходимо проведение дальнейших исследований.

6. Для начальной эмпирической терапии ОБРС β -лактамы (амоксициллина/клавуланат) являются более предпочтительными по срав-

нению с респираторными фторхинолонами (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий).

Уменьшение нерационального применения фторхинолонов может замедлить развитие резистентности к данной группе АБП.

Роль респираторных фторхинолонов в начальной эмпирической терапии ОБРС в условиях нарастающей антибиотикорезистентности остается неопределенной. Целесообразным является проведение надлежащих рандомизированных контролируемых исследований по сравнительной эффективности, побочным эффектам и экономической эффективности респираторных фторхинолонов по сравнению с амоксициллином/клавуланатом в высоких дозах.

7. Макролиды (кларитромицин, азитромицин) не рекомендованы для начальной эмпирической терапии ОБРС из-за высокого уровня устойчивости к ним среди пневмококков (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

8. Триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX) не рекомендован в качестве средства для эмпирической терапии ОБРС в связи с частой резистентностью к нему *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (~30-40%; степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

9. В качестве альтернативного средства для стартовой эмпирической терапии ОБРС у взрослых

Таблица 2. Частота обнаружения различных респираторных патогенов при аспирации содержимого ППН у пациентов с ОБРС

Патоген	Данные до 2000 г.		Данные 2010 г.	
	Взрослые ¹ (%)	Дети ² (%)	Взрослые ³ (%)	Дети ⁴ (%)
<i>S. pneumoniae</i>	30–43	44	38	21–33
<i>H. influenzae</i>	31–35	30	36	31–32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2–10	30	16	8–11
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2–7	2	4	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	2–3	–	13	1
Грамотрицательные бактерии (в том числе <i>Enterobacteriaceae spp.</i>)	0–24	2	–	–
Анаэробы (<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i>) ⁵	0–12	2	–	–
Респираторные вирусы	3–15	–	–	–
Нет роста	40–50	30	36	29

Примечания: ¹данные скомпилированы с [87–89]; ²данные скомпилированы с [81, 90]; ³данные из [45];

⁴данные экстраполированы из результатов исследования жидкости среднего уха у детей с острым средним отитом;

⁵в основном при одонтогенных инфекциях.

может применяться доксициклин, поскольку он остается высокоактивным в отношении респираторных патогенов и характеризуется благоприятными параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (степень убедительности рекомендаций – низкая; уровень доказательности – низкий). Рекомендовано включать доксициклин при проведении национальных и региональных наблюдательных исследований респираторных патогенов; целесообразно проведение большего количества исследований по применению у взрослых данного АБП для эмпирической терапии ОБРС.

10. Пероральные цефалоспорины II и III поколения более не рекомендованы для эмпирической монотерапии ОБРС вследствие различного уровня устойчивости к ним пневмококка. В качестве второй линии терапии у детей с аллергией к пенициллину, не относящейся к I типу аллергических реакций, или в регионах с высокой распространенностью пенициллин-резистентного пневмококка может рассматриваться комбинированное применение пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим, цефподоксим) и клиндамицина (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – средний).

Среди пероральных цефалоспоринов III поколения цефдиторен характеризуется наибольшей активностью в отношении всех наиболее распространенных респираторных патогенов, в том числе пенициллин-устойчивого пневмококка [137, 142]. Целесообразно проведение большего количества исследований применения данного препарата при лечении ОБРС у взрослых и детей.

Схемы АБТ ОБРС у детей и взрослых приведены в табл. 3, 4.

11. При аллергии на пенициллин у взрослых пациентов в качестве альтернативных средств для эмпирической АБТ ОБРС рекомендованы доксициклин (у детей не применяется) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин; степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

12. Для лечения пациентов детского возраста с наличием в анамнезе аллергических реакций I типа

на пенициллин рекомендован левофлоксацин; при наличии в анамнезе аллергических реакций, не относящихся к I типу, рекомендовано комбинированное использование клиндамицина и пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим или цефподоксим; степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий).

Истинные аллергические реакции I типа на пенициллин развиваются относительно редко. Необходимо приложить максимум усилий, чтобы такие реакции документировались на основании результатов кожных тестов.

Увеличение распространенности пенициллин-резистентных пневмококков, а также перекрестной резистентности пневмококка усложняет выбор альтернативных лекарственных средств, особенно у пациентов детского возраста. Целесообразно проведение исследований эффективности и безопасности респираторных фторхинолонов, а также монотерапии цефдитореном при лечении ОБРС у детей.

13. Несмотря на то что *Staphylococcus aureus* (в том числе метициллин-резистентный *S. aureus*; MRSA) рассматривается в качестве потенциального возбудителя ОБРС, на основании современных данных нет оснований рекомендовать ориентироваться на его наличие в спектре антимикробной активности АБП, назначаемых для начальной эмпирической терапии данного заболевания (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

MRSA играет важную роль в развитии как нозокомиальной, так и внегоспитальной патологии. Точная диагностика ОБРС, обусловленного MRSA (с бактериологическим подтверждением), является определяющей для назначения адекватной АБТ. Необходимо проведение дополнительных исследований для установления возможности использования культуры, полученной под контролем эндоскопа из среднего носового хода, для проведения дифференциальной диагностики истинной инфекции с контаминатом комменсальной микрофлоры.

14. При неосложненном ОБРС рекомендованная продолжительность АБТ составляет 5-7 дней (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий/средний).

15. Для пациентов детского возраста с ОБРС рекомендованная длительность терапии – 10-14 дней (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий/средний).

Большинство исследований по АБТ ОБРС проводились без участия пациентов с тяжелым течением заболевания и фокусировались на остром гайморите, не уделяя особого внимания пациентам с синуситами другой локализации. Необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся длительности АБТ у взрослых и детей, у которых вероятность вирусной этиологии ОРС минимизируется, с соблюдением четких клинических критериев включения.

16. В качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с ОБРС рекомендовано орошение полости носа солевыми изотоническими и гипертоническими растворами (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий/средний). Учитывая незначительный, но стойкий терапевтический эффект и влияние на качество жизни пациентов, а также сравнительно слабо выраженные побочные эффекты, становится очевидным преимущество использования таких орошений в качестве дополнительного средства к АБТ у взрослых и детей с ОБРС. Еще предстоит определить оптимальные концентрации, объемы растворов для орошения носовой полости, а также частоту и оптимальную технику проведения манипуляции.

17. Топические и пероральные деконгестанты и/или антигистаминные средства не рекомендованы в качестве дополнительной терапии пациентов с ОБРС (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – низкий/средний). Вместо этого в качестве симптоматической терапии необходимо применять средства, увлажняющие слизистую оболочку носа (препараты выбора – солевые растворы), обезболивающие, жаропонижающие

Таблица 3. Схема АБТ ОБРС у детей

Показания	Препараты первой линии	Препараты второй линии
Начальная эмпирическая терапия	Амоксициллина/клавуланат (суточная доза – 45 мг/кг внутрь в 2 приема)	Амоксициллина/клавуланат (суточная доза – 90 мг/кг внутрь в 2 приема)
Аллергия к β -лактамам: • немедленного типа • не относящаяся к I типу аллергических реакций		Левифлоксацин (суточная доза – 10–20 мг/кг внутрь; каждые 12–24 ч)
		Клиндамицин (суточная доза – 30–40 мг/кг внутрь в 2 приема) + цефиксим (суточная доза – 8 мг/кг внутрь в 2 приема) или цефподоксим (суточная доза – 10 мг/кг внутрь в 2 приема)
Риск развития антибиотикорезистентности или неэффективности терапии		Амоксициллина/клавуланат (суточная доза – 90 мг/кг внутрь в 2 приема)
	Клиндамицин (суточная доза – 30–40 мг/кг внутрь в 2 приема) + цефиксим (суточная доза – 8 мг/кг внутрь в 2 приема) или цефподоксим (суточная доза – 10 мг/кг внутрь в 2 приема)	
	Левифлоксацин (суточная доза – 10–20 мг/кг внутрь; каждые 12–24 ч)	
Тяжелое течение инфекции, требующее госпитализации		Ампициллин/сульбактам (суточная доза – 200–400 мг/кг в/в; каждые 6 ч)
		Цефтриаксон (суточная доза – 50 мг/кг в/в; каждые 12 ч)
		Цефотаксим (суточная доза – 100–200 мг/кг в/в; каждые 6 ч)
		Левифлоксацин (суточная доза – 10–20 мг/кг в/в; каждые 12–24 ч)

Таблица 4. Схема АБТ ОБРС у взрослых

Показания	Препараты первой линии	Препараты второй линии
Начальная эмпирическая терапия	Амоксициллина/клавуланат (по 500 мг/125 мг внутрь 2 раза в сутки или по 875 мг/125 мг внутрь 2 раза в сутки)	Амоксициллина/клавуланат (по 2 000 мг/125 мг внутрь 2 раза в сутки)
Аллергия к β -лактамам		Доксициклин (100 или 200 мг в сутки внутрь)
		Доксициклин (100 мг или 200 мг в сутки внутрь)
		Левифлоксацин (500 мг в сутки внутрь)
Риск развития антибиотикорезистентности или неэффективности терапии		Моксифлоксацин (400 мг в сутки внутрь)
		Амоксициллина/клавуланат (по 2 000 мг/125 мг внутрь 2 раза в сутки)
		Левифлоксацин (суточная доза – 500 мг внутрь)
		Моксифлоксацин (внутрь 400 мг в сутки)
Тяжелое течение инфекции, требующее госпитализации		Ампициллин/сульбактам (суточная доза – 1,5–3 г в/в; каждые 6 ч)
		Левифлоксацин (суточная доза – 500 мг внутрь или в/в)
		Моксифлоксацин (суточная доза – 400 мг внутрь или в/в)
		Цефтриаксон (суточная доза – 1–2 г в/в; каждые 12–24 ч)
		Цефотаксим (суточная доза – 2 г в/в; каждые 4–6 ч)

препараты, а также интраназальные глюкокортикоиды.

18. Интраназальные глюкокортикоиды рекомендованы в качестве дополнения к эмпирической АБТ ОБРС у пациентов с наличием аллергического ринита в анамнезе (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – средний). В ходе клинических исследований была установлена относительная безопасность и эффективность интраназальных глюкокортикоидов в отношении умеренного облегчения симптомов при ОБРС. Необходимо проведение дальнейших масштабных исследований данных препаратов.

19. Если, несмотря на начатую эмпирическую АБТ, наблюдается усугубление симптомов (в течение 48-72 ч после начала терапии) или эффект от лечения отсутствует (в течение 3-5 дней терапии), необходимо пересмотреть тактику лечения (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

В настоящее время имеется недостаточно информации относительно сроков эрадикации возбудителей при проведении терапии ОБРС АБП различных групп (за исключением респираторных фторхинолонов). Тщательная клиническая оценка симптомов и внимательное наблюдение за пациентом являются решающими в определении, является ли терапия неэффективной или имеет место медленный ответ на лечение. Необходимо проведение исследований, направленных на установление сроков эрадикации возбудителей при применении различных АБП, основывающихся на выделении культур из среднего носового хода.

20. Алгоритм ведения пациентов при неэффективности начальной эмпирической АБТ приведен на рисунке. При ухудшении симптомов в течение 72 ч после начала применения АБП или отсутствии положительной динамики в течение 3-5 дней после начала лечения препаратами первой линии необходимо рассмотреть возможность развития резистентности возбудителей к данным терапевтическим средствам, неинфекционной этиологии заболевания, наличия структурных аномалий и др. (степень убе-

дительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – низкий).

Необходимо проведение исследований для оценки и оптимизации лечебного алгоритма ведения пациентов с ОБРС, не отвечающих на терапию, и осуществление систематической оценки всех случаев неэффективности лечения.

21. При неэффективности начальной эмпирической АБТ у пациентов с предполагаемым диагнозом ОБРС рекомендовано бактериологическое исследование материала, полученного путем пункцииППН, а не мазков из носоглотки (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – средний).

22. У взрослых пациентов в качестве альтернативы аспирата изППН можно рассматривать материал, полученный из среднего носового хода под контролем эндоскопа (достоверность у детей не установлена; степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – средний).

23. Культур, выделяемые из носоглотки, не могут рассматриваться в качестве микробиологического диагностического критерия ОБРС (степень убедительности рекомендаций высокая; уровень доказательности – высокий).

Культур, выделяемые из среднего носового хода, могут не коррелировать с таковыми, выделяемыми из клиновидной пазухи, но коррелируют с инфекцией, выделяемой из решетчатой и лобной пазух, поскольку последние дренируются главным образом через средний носовой ход. Материал, полученный при пункции верхнечелюстной пазухи, не всегда коррелирует с патогенами, выделяемыми из лобной, клиновидной и решетчатой пазух.

Необходимо больше данных для определения возможности использования культур, выделяемых из среднего носового хода, оценки эрадикации возбудителя и эффективности АБТ.

24. При подозрении на развитие гнойных осложнений у пациентов с ОБРС проведение КТ с контрастным усилением в аксиальной и коронарной проекциях более информативно по сравнению с МРТ для установ-

ления локализации инфекции и выбора дальнейшей терапевтической тактики (степень убедительности рекомендаций низкая; уровень доказательности – низкий).

Поскольку большинство сведений по данному вопросу получены на основании ретроспективных исследований серии случаев или сообщений, уровень доказательности в целом является низким. По мере развития технологий необходимо проведение дальнейших исследований для установления диагностических критериев ОБРС на основании визуализирующих методов обследования.

25. Пациенты с тяжелым течением заболевания, иммунокомпрометированные, а также те, у которых отмечается усугубление симптомов, несмотря на длительный курс АБТ, или эпизоды ОРС чередуются с периодами улучшения состояния, должны направляться на консультацию к врачу узкого профиля (отоларингологу, инфекционисту, аллергологу). Это скорее стандарты надлежащего оказания медицинской помощи, чем рекомендация.

Показания к направлению к соответствующему специалисту:

- Тяжелое течение инфекции (упорная лихорадка, температура тела $\geq 39^\circ\text{C}$, периорбитальный отек, интенсивная головная боль, нарушения зрения, изменения психического состояния, менингеальные знаки).
- Упорное течение инфекции с отсутствием ответа на проведение длительных курсов АБТ.
- Иммунокомпрометированные пациенты.
- Наличие сопутствующей патологии, способной влиять на терапевтический ответ (нарушение функции печени или почек, гиперчувствительность к АБП, состояние после трансплантации органов).
- Атипичные или резистентные возбудители инфекции.
- Грибковые или гранулематозные пораженияППН.
- Нозокомиальная инфекция.
- Наличие анатомических дефектов, нарушающих отток и требующих хирургического вмешательства.

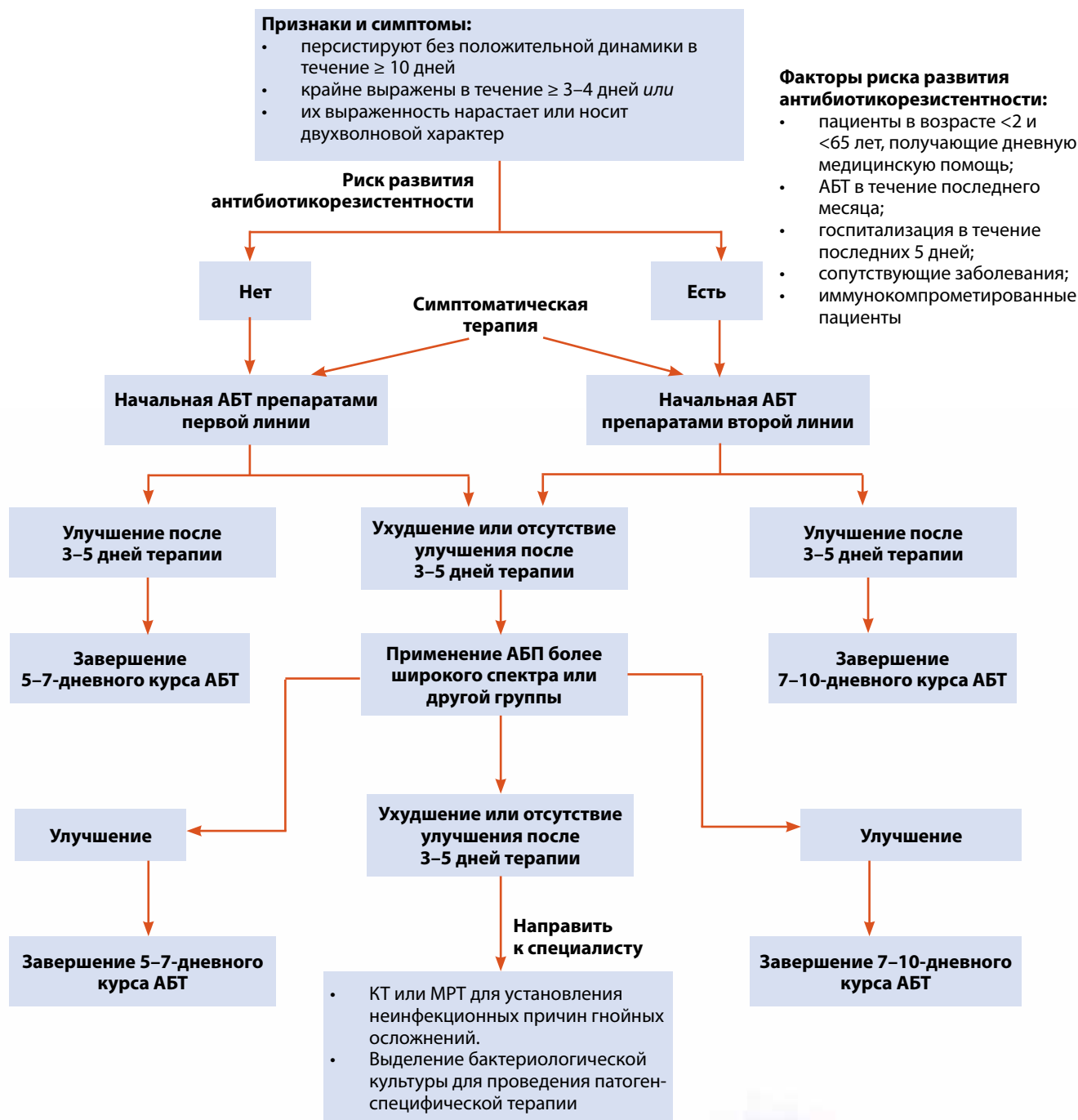


Рисунок. Тактика ведения пациентов с ОБРС

- Часто повторяющиеся эпизоды ОБРС (3-4 раза в год), предполагающие наличие хронического синусита.
- Хронический РС (с/без полипов, с/без астмы) с периодическими обострениями.
- Рассмотрение целесообразности проведения иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом.

Необходимо своевременно направлять пациентов на консультации к соответствующим специалистам, если имеющиеся у них постоянные или повторяющиеся симптомы влияют на их повседневную активность и качество жизни. Раннее проведение определяющих диагностических методов (визуализирующих, эндоскопических методов, биопсии, иммунологиче-

ских тестов) позволит улучшить качество оказания медицинской помощи и предотвратить развитие осложнений.

По материалам
Anthony W. Chow et al.
«IDSA Clinical Practice
Guideline for Acute Bacterial
Rhinosinusitis in Children and Adults»
подготовила Евгения Канивец

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология», №10, 2012, с.17-27

Использование препарата Эдем в комплексной терапии острого бактериального синусита



Журавлев А.С., Яценко М.И.,
Мижирицкая Т.В., Бондаренко О.В.
Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков

Одним из наиболее частых заболеваний в практике оториноларингологов является острый риносинусит. По данным литературы, лица с острыми инфекционно-воспалительными процессами в параназальных синусах составляют примерно 30–40% как среди амбулаторных пациентов оториноларингологов, так и среди больных, находящихся на лечении в ЛОР-стационаре. Острый риносинусит не только приводит к временной потере трудоспособности, но и существенно сказывается на качестве жизни больных. Кроме того, при отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии острый синусит может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (орбитальных и внутричерепных). Все это обуславливает поиск оптимальных методов и схем лечения данного заболевания.

Синуситом называют воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух.

В зависимости от длительности заболевания различают:

- острый синусит (длительность болезни менее 12 нед и полное исчезновение симптомов после выздоровления);
- рецидивирующий синусит (от 1 до 4 эпизодов острого синусита в год, периоды между обострениями длятся не менее 8 нед, в это время симптомы заболевания отсутствуют);
- хронический синусит (наличие симптомов в течение более чем 12 нед).

Воспалительный процесс может развиваться в любой из околоносовых пазух, однако чаще всего поражается верхнечелюст-

ная пазуха (верхнечелюстной синусит, или гайморит). Это обусловлено особенностями ее анатомического строения, затрудняющего отток экссудата из полости синуса, и наличием дополнительного источника инфекции в виде заболеваний зубов. Несколько реже поражаются решетчатая (этмоидит), лобная (фронтит) и клиновидная пазухи (сфеноидит). Близость расположения соустьев верхнечелюстной и решетчатой пазух в среднем носовом ходе является predisposing фактором к быстрому переходу инфекции из одной пазухи в другую и развитию комбинированного поражения (полисинусит). Иногда могут быть поражены все пазухи на одной стороне (гемисинусит) и даже на обеих (пансинусит).

Острый процесс в отличие от

хронического протекает обычно в форме поли- или пансинусита, хотя в клинической картине могут преобладать симптомы поражения одной пазухи, что и отражается в диагнозе.

По степени тяжести выделяют синусит легкого течения, средней степени тяжести и тяжелый. Согласно международным рекомендациям для определения степени тяжести острого риносинусита можно использовать визуальную аналоговую шкалу, на которой сам пациент указывает точку, соответствующую выраженности симптомов заболевания (0–3 см – легкая степень, 4–7 см – среднетяжелая, 8–10 см – тяжелая).

Диагноз синусита подтверждается на основании совокупности типичных клинических симптомов заболевания (за-

труднение носового дыхания, выделения из носа слизистого, слизисто-гнойного или гнойного характера, нарушение обоняния, головная боль, боль и болезненность при надавливании в области проекции пазухи, а также повышение температуры тела и признаки интоксикации при среднетяжелом и тяжелом течении) и передней риноскопии (гиперемия, отек слизистой оболочки полости носа, наличие патологического отделяемого в области выводных отверстий пораженных околоносовых пазух). Рентгенография, диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи и другие методы инструментальной диагностики могут помочь в верификации диагноза, но не являются обязательными.

В большинстве случаев причиной развития острого риносинусита является острая респираторная вирусная инфекция (чаще всего риновирусная, реже – респираторно-синцитиальная, аденовирусная, грипп, парагрипп и т.д.). Но важно помнить, что вирусы, повреждая эпителий слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, снижают ее защитные свойства, что способствует присоединению вторичной бактериальной инфекции.

Чаще всего этиологическим фактором острого бактериального синусита выступают пневмококк и гемофильная палочка, несколько реже – пиогенный стрептококк, моракселла, золотистый стафилококк и другие условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие носоглотку. Значение внутриклеточных возбудителей в этиологии острого риносинусита пока окончательно не выяснено, однако, по мнению некоторых авторов, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* могут быть причиной воспаления околоносовых пазух в 8-15% случаев. Примерно в 5-10%

случаев выявляют анаэробные микроорганизмы (анаэробные стрептококки, *Bacteroides*, *Fusobacterium*), как правило, при одонтогенных и осложненных синуситах.

Микробиологическое исследование в рутинных случаях острого риносинусита не считается необходимым. Дифференциальная диагностика между вирусной и бактериальной формами проводится на основании клинических данных. Как правило, на наличие бактериальной инфекции указывает среднетяжелое и тяжелое течение заболевания с выраженной лихорадкой и признаками общей интоксикации. Идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам необходимо только в тех случаях, когда традиционные схемы лечения оказываются неэффективными. При этом желательно исследовать содержимое пораженной пазухи, полученное при пункции, а не мазок из носа.

В патогенезе синусита ключевую роль играет нарушение дренажа и аэрации околоносовых пазух вследствие обтурации их естественных соустьев из-за отека слизистой оболочки. В замкнутой полости пазухи за счет всасывания воздуха создается отрицательное давление, расширяются вены слизистой оболочки, возникает венозный стаз, гиперсекреция железистого аппарата, транссудация жидкости в просвет пазухи. На этом фоне в условиях снижения защитных свойств слизистой оболочки создаются благоприятные условия для роста и размножения вирусной и бактериальной микрофлоры.

Исходя из патогенеза, лечение острого бактериального синусита должно быть в первую очередь направлено на эрадикацию возбудителя (с помощью антибиотикотерапии, как правило, эмпирической) и

нормализацию аэрации и дренажа околоносовых пазух путем устранения обструкции их естественных соустьев (кратковременный курс деконгестантов, не более 5-10 дней). Также в комплексную схему лечения включают мукоактивные препараты, противовоспалительные средства (например, топические кортикостероиды или фенспирид), промывание носовой полости солевыми растворами, бактериальные лизаты и др. При тяжелом бактериальном синусите и недостаточной эффективности антибиотикотерапии обосновано проведение лечебной пункции верхнечелюстной пазухи. Ускоряет процесс выздоровления применение физиотерапевтических процедур.

Важно отметить, что вызывать отек слизистой оболочки носовой полости, включая область естественных соустьев параназальных синусов, и тем самым способствовать развитию острого синусита может аллергическое воспаление.

То есть, аллергический ринит может выступать триггером развития острого синусита. Считается, что аллергический ринит является второй по частоте после вирусных инфекций причиной развития воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.

Возможна и другая ситуация, когда обострение аллергического ринита накладывается на уже начавшийся острый синусит. Это происходит вследствие повреждения слизистой оболочки носовой полости возбудителем инфекции и снижения ее толерантности к аллергенам. Присоединение к инфекционному воспалению аллергического усугубляет повреждение слизистой оболочки, в еще большей степени снижает ее защитные свойства и усиливает отек, тем самым усугубляя течение синусита. Не исключе-

но при остром риносинусите и присоединение аутоаллергического компонента вследствие изменения антигенной структуры слизистой оболочки.

Все вышеизложенные причины, а также крайне высокая распространенность аллергического ринита в популяции (20-40% по данным эпидемиологических исследований) обуславливают целесообразность включения в комплексную схему лечения острого синусита антигистаминных препаратов. Нельзя списывать со счетов тот факт, что аллергический ринит и тем более аллергическая предрасположенность остаются невыявленными у значительного количества больных, но в то же время могут выступать триггером развития острого синусита или усугублять его течение.

Следующая актуальная задача – поиск наиболее оптимального антигистаминного препарата для применения в таких клинических ситуациях. Учитывая целый ряд преимуществ, перспективным является использование в комплексной схеме лечения острого синусита, в том числе бактериального, препаратов дезлоратадина.

Дезлоратадин – мощный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов третьего поколения, характеризующийся высокой специфичностью и высоким сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам. Его сродство к H_1 -рецепторам превышает таковое для других H_1 -блокаторов (в 200 раз – фексофенадина, в 50 раз – лоратадина и цетиризина, в 3 раза – левоцетиризина) и сочетается со способностью угнетать продукцию провоспалительных медиаторов, в том числе ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13. Показано, что дезлоратадин снижает хемотаксис и адгезию эозинофилов, синтез супероксидных анионов нейтрофилами, подавляет высвобождение гистамина, лейкотриена C_4 и простагландина D_2 ,

а также молекул адгезии.

Благодаря всем этим эффектам препарат оказывает выраженное и продолжительное антигистаминное и противовоспалительное действие, обладает клинически значимым противоречным и антиэкссудативным эффектами. Преимущества дезлоратадина перед другими антигистаминными средствами при различных аллергических заболеваниях показаны в многочисленных клинических исследованиях.

Пик концентрации активного вещества в сыворотке отмечается спустя 2-3 ч после приема, что обеспечивает быстрое развитие клинического эффекта. Еще одно преимущество – удобство использования, так как благодаря длительному периоду полувыведения (около 27 ч) дезлоратадин принимают всего один раз в сутки. Препарат не вступает в клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами, алкоголем, грейпфрутовым соком и пищей, что также облегчает его клиническое применение.

В отличие от H_1 -блокаторов первого поколения дезлоратадин в терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер и таким образом не оказывает влияния на центральную нервную систему, то есть не обладает седативным действием и не способствует замедлению психомоторных реакций. Кроме того, он не вызывает увеличения интервала QT на ЭКГ и поэтому не приводит к развитию аритмий. В целом препарат хорошо переносится пациентами всех возрастных категорий, включая пожилых лиц. Анализ безопасности дезлоратадина, по данным нескольких исследований (около 6 тыс. больных), показал частоту нежелательных явлений, сопоставимую с таковой на фоне плацебо (L.M. du Buske, 2005).

Цель настоящего исследования – изучить эффективность и безопасность антигистаминного препарата Эдем (дезлоратадин) ПАО «Фармак» в комплексном лечении пациентов с острым бактериальным синуситом.

Материалы и методы

Обследовали 41 пациента с острым бактериальным синуситом в возрасте от 19 до 77 лет, находившихся на лечении в ЛОР-клинике Харьковского национального медицинского университета.

Больные были распределены в две группы:

- основную (n=26), пациентам которой к стандартной схеме терапии добавляли антигистаминный препарат Эдем в дозе 5 мг 1 раз в сутки;
- контрольную (n=15), пациентам которой к стандартной схеме терапии добавляли антигистаминные препараты I-II поколения (хлоропирамин, мебгидролин, лоратадин).

Стандартная схема лечения пациентов обеих групп включала эмпирическую антибиотикотерапию, назальные деконгестанты, физиотерапию. Длительность курса лечения составила 7-12 суток. Исследуемые группы были репрезентативными и сопоставимыми по основным клиническим и демографическим характеристикам.

Изучалась динамика клинических симптомов, результатов рентгенографии и спиральной компьютерной томографии придаточных пазух носа, микробиологического исследования, уровней медиаторов воспаления и аллергии (ИЛ-1, ИЛ-10, IgE методом иммуноферментного анализа).

Результаты исследования и их обсуждение

Контрольный осмотр пациентов проводили на 3, 5, 7 и 10-е

Таблица 1. Динамика выраженности субъективных симптомов (в баллах) у больных с острым бактериальным синуситом

Группы сравнения	День наблюдения			
	3	5	7	10
Основная	5	3	2	0
Контрольная	5	4	3	1

Таблица 2. Динамика показателей иммуноглобулина Е до и после лечения в сравниваемых группах

Группы сравнения	Уровень IgE, МЕ/мл	
	до лечения	после лечения
Основная группа	175,9±57,3	113,4±36,96*
Контрольная группа	137,1±40,97	136,8±31,03

* $p < 0,01$ – достоверная разница с исходным значением.

сутки после обращения и назначения лечения.

Выраженность клинических симптомов оценивали по 5-балльной шкале:

- 5 баллов – обильное гнойное отделяемое из носа, отсутствие обоняния, выраженное затруднение носового дыхания;
- 4 балла – слизисто-гнойное отделяемое из носа, затруднение носового дыхания;
- 3 балла – слизистое отделяемое из носа, заложенность носа;
- 2 балла – скудное слизистое отделяемое из носа, периодическая заложенность носа;
- 1 балл – периодическая заложенность носа;
- 0 баллов – полное отсутствие симптомов.

Как видно из таблицы 1, применение препарата Эдем в комплексной схеме лечения пациентов основной группы способствовало существенному уменьшению неприятных субъективных ощущений уже к пятому дню лечения, а в контрольной группе – только к седьмому. Кроме того, полное излечение в основной группе наступило к 10-му дню, тогда как у пациентов контрольной группы к этому времени еще сохранялись симптомы.

Динамика показателей IgE до и после лечения в обеих клинических группах представлена в таблице 2. В основной группе отмечено значительное и статистически достоверное снижение среднего уровня IgE, в то время как в контрольной группе средний показатель не претерпел существенных изменений.

Изучение динамики уровней ИЛ-1 и ИЛ-10 не выявило существенных изменений в обеих группах, показатели оставались в пределах физиологической нормы.

Лечение препаратом Эдем ассоциировалось с более быстрым регрессом рентгенологических признаков острого бактериального синусита.

В ходе исследования не были выявлены нежелательные явления при применении препарата Эдем.

Выводы

Высокая распространенность аллергического ринита в популяции, в том числе недиагностированного, и важная роль аллергического воспаления в развитии и усугублении

течения острого риносинусита определяют целесообразность включения в комплексную схему его лечения антигистаминных средств.

Дезлоратадин (Эдем) представляет собой мощный высокоселективный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, по фармакологической активности превосходящий другие препараты своей группы.

Дезлоратадин, помимо основного антигистаминного эффекта, оказывает выраженное противовоспалительное и противоотечное действие, что дает дополнительные преимущества в лечении острого риносинусита.

Дезлоратадин хорошо переносится, не вызывает сонливости и удлинения интервала QT на ЭКГ.

Важным преимуществом дезлоратадина является удобная схема применения (всего один раз в сутки).

Полученное в нашем исследовании статистически значимое улучшение динамики клинических, рентгенологических и лабораторных показателей при применении препарата Эдем в комплексной схеме лечения острого бактериального синусита по сравнению с антигистаминными препаратами более старых генераций позволяет рекомендовать Эдем для широкого применения в клинической практике.



Опыт клинического использования гипертонического раствора океанической воды для лечения синуситов



Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С.
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Солевые растворы, созданные на основе океанической или морской воды, постепенно входят в лечебные схемы и протоколы лечения при разных 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. Использование разных вариантов ирригационных процедур для очищения носа и лечения его заболеваний прошло проверку временем, начиная с древнеиндийских йогов и до наших дней.

Считается, что морская вода способствует поддержанию нормального 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 [1].

Чрезвычайно перспективным и актуальным является применение стерильных растворов морской воды для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Проведен-

ное М.Р. Богомилским и Т.И. Гарращенко (2007 г.) 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 [2]. Другой точкой приложения солевых растворов является их применение в послеоперационном периоде у больных, подвергнутых хирургическим вмешательствам в полости носа и околоносовых пазухах. Согласно работе Г.Д. Тарасовой и соавт. (2008 г.), применение стерильной морской воды в раннем периоде после септопластики, репозиции костей носа и синусотомии приводило к ускорению эпителизации, более быстрому купированию таких реактивных сим-

птомов, как зуд, болезненность и ощущение сухости в полости носа [3]. 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 [1]. С.В. Рязанцев и В.И. Кочеровец (2010 г.) рекомендуют элиминационную терапию солевыми растворами как неотъемлемый компонент алгоритма лечения острых синуситов с доказанной терапевтической эффективностью [4].

Заслуживает внимание мнение европейских ученых, отраженное в документах EPOS и ARIA, по вопросу применения препаратов морской воды [5,

6]. 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 [5]. Обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на основании которых выведены подобные рекомендации, представлен в табл. 1.

Применение носовых душей также признано простым, безопасным и достаточно эффективным средством профилактики и лечения разных форм ринитов, прежде всего аллергического [6].

При этом в обоих приведенных международных документах не дается указаний по концентрации раствора, и существующие рекомендации по оптимальному процентному содержанию соли в используемых растворах противоречивы. Так, А.В. Курдюкова и соавт. (2008 г.), изучив функциональные характеристики полости носа, считают, что применение изотонических растворов предпочтительнее, чем раствора с 2% концентрацией соли [14]. Р. Adam и соавт. (1998 г.), в свою очередь отмечают, что при острых синуси-

тах эффективно промывание носа как изотоническим, так и гипертоническим раствором [7].

Однако большинство исследователей, работы которых включены в EPOS, показывают достоверное преимущество гипертонических растворов перед изотоническими. Так, А. Talbot и соавт. (1997 г.) доказали, что именно гипертонический раствор более значимо улучшает мукоцилиарный клиренс [15]. D. Rabago и соавт. (2002 г.) выявили преимущества 6-месячного применения гипертонического солевого раствора при лечении хронических синуситов по сравнению с традиционным лечением [10]. Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное D. Shoseyov и соавт.

Таблица 1. РКИ, посвященные эффективности ирригационных процедур при разных формах синуситов (по W. Fokkens и соавт. [5])

Исследование	Показание	Раствор	Влияние на симптомы	Влияние на объективные признаки	Уровень доказательности
Р. Adam и соавт., 1998 [7]	ОРС	ГР в сравнении с ИР	Облегчение от применения обоих растворов	Не оценивали	1b
G. Bachmann и соавт., 2000 [8]	ХРС	ИР в сравнении с минеральной водой	Облегчение, нет разницы между растворами	Улучшение по данным эндоскопии и рентгенографии	1b
М. Taccariello и соавт., 1999 [9]	ХРС	Морская вода в сравнении с алкалином	Облегчение	Улучшение по данным эндоскопии	1b
D. Rabago и соавт., 2002 [10]	ХРС	ГР в сравнении с традиционным лечением	Облегчение	Не оценивали	1b
D. Shoseyov и соавт., 1998 [11]	ХРС у детей	ГР в сравнении с ИР	ГР облегчал все симптомы, ИР – только постназальное стекание	Улучшение по данным рентгенографии после ГР	1b
М. Friedman и соавт., 2006 [12]	ХРС	ГР в сравнении с водой Мертвого моря	Оба раствора эффективны	Оба раствора эффективны, но в большей степени вода Мертвого моря	1b
J. Pinto и соавт., 2006 [13]	ХРС после синусохирургии	ГР в сравнении с традиционным лечением	Болезненность при использовании ГР	Не оценивали	1b

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

(1998 г.), показало, что применение гипертонического раствора приводило к улучшению по всем оцениваемым признакам (кашель, выделения из носа, постназальное стекание и рентгеновские данные), в то время как использование изотонического раствора влияло только на постназальное стекание [11].

В 2007 г. R. Harvey и соавт., опубликовав результаты кохрановского системного анализа, посвященного эффективности назальной ирригации, сделали вывод, что данный метод лечения может быть использован в качестве дополнительного лечения хронических синуситов [16]. При этом гипертонический раствор оказался более эффективным.

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. Противотечное и муколитическое действие реализуется за счет вытока тканевой жидкости в носовую секрет согласно осмотическому градиенту. Важное значение для профилактики и подавления микробного воспаления слизистой оболочки имеет прямое бактерицидное действие гипертонического раствора, давно используемое в гнойной хирургии [17].

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 ограниченно используются в нашей стране, что ранее, вероятно, было связано с отсутствием достаточного предложения на

отечественном фармакологическом рынке. В настоящее время такие препараты становятся доступными для назначения, и мы решили составить собственное мнение о целесообразности их клинического применения.

Таким образом, основной целью проведенного нами исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности топического применения гипертонического солевого раствора при разной патологии околоносовых пазух.

Материалы и методы

Для реализации заявленной цели мы провели проспективное исследование, участниками которого стали 85 пациентов, проходивших лечение в клинике болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и ЛОР-отделении медицинского сообщества «деТаль». Основным критерием включения в исследование было наличие у пациента клинических признаков острого или обострения хронического синусита. Дополнительные критерии включения – желание пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании. Среди участников исследования было 38 мужчин и 47 женщин, возраст больных варьировал от 16 до 64 лет (средний возраст $28 \pm 10,6$ года).

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) выполняли ирригации полости носа гипертоническим солевым раствором [спрей Квикс®, производства компании «Берлин-Хеми АГ» (Менарини Групп), Германия].

Квикс® – назальный спрей, содержащий на 100 мл 84, л воды

Атлантического океана и 15,4 мл очищенной воды. Содержание соли 2,6% (гипертонический раствор). Согласно инструкции он предназначен для уменьшения заложенности носа, очищения носовой полости и околоносовых пазух, увлажнения слизистой оболочки носа. Противопоказанием к назначению спрея Квикс® является гиперчувствительность к морской воде. Спрей может применяться у детей от 3 мес и взрослых, включая беременных и кормящих женщин. Длительность применения не ограничена. Спрей Квикс® применялся согласно рекомендуемой производителем схеме – 1–3 орошения носовых ходов 2–3 раза в день.

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

В ходе исследования выяснялось влияние спрея Квикс® на основные симптомы и жалобы, среди которых затруднение носового дыхания, выделения из носа и снижение обоняния. Состояние слизистой оболочки оценивали с помощью оптической эндоскопии на основании трех критериев – гиперемии слизистой оболочки полости носа, отека носовых раковин и наличия в полости носа отделяемого. Оценку каждого признака проводили по 5-балльной шкале (1 – признак отсутствует, 2 – легко выражен, 3 – умеренно выражен, 4 – сильно выражен, 5 – очень сильно выражен) на 1, 3, 5 и 7-е сутки лечения. Кроме того, изучали удобство использования и учитывали возникновение осложнений и нежелательных событий во время исследования. Согласно протоколу в качестве нежелательного события рассматривали любой неблагоприятный медицинский случай, произошедший у субъекта клинического испытания. Отдельно выясняли желание пациента и далее применять спрей Квикс®,

Таблица 2. Динамика субъективных признаков (М±т)

Признак	Группа	Визит			
		1-й	2-й	3-й	4-й
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**
Выделения 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 (М±т)

Признак	Группа	Визит			
		1-й	2-й	3-й	4-й
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.

если показания к этому сохраняются или возникнут вновь.

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты закончили исследование и прошли все визиты в соответствии с протоколом. Соблюдение режима применения и дозирования спрея Квикс® не вызвали затруднений у пациентов, что свидетельствует 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 симптомов от 1-го к 4-му визиту, однако динамика изменения оценочных признаков в группах различалась.

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

Во время 1-го визита (на момент включения в исследование) мы не выявили статистически значимых различий между средними значениями всех учетных признаков в сравниваемых группах. Во время 2-го 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 – затруднения носового дыхания – составило 3,5±0,5 у пациентов, получавших лечение в комплексе со спреем Квикс®, в то время как в контрольной группе данный показатель соответствовал 4,0±0,5 (p<0,05).

Сходная картина наблюдалась и во время 3-го визита (5-е сутки лечения). Степень нарушения обоняния в основной группе в среднем составляла 1,8±0,3 против 3,3±0,7 у пациентов, полу-

чавших традиционное лечение (p<0,05).

Динамика изменения клинической картины у участников исследования представлена на рис. 1 и 2. Особенно заметные различия между группами наблюдались во время 4-го визита (рис. 3, 4). Большинство пациентов, применявших Квикс®, 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±0,3 против 2,1±0,5; p<0,05), выделения из носа (1,1±0,4 против 2,2±0,7; p<0,05) и снижение обоняния (1,0±0,2 против 1,9±0,5; p<0,05). В выраженности эндоскопических признаков различия также были существенными, показатели в контрольной группе почти в 2 раза превышали значения симптомов в основной группе. Средняя оценка гиперемии слизистой оболочки у пациентов основной

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ СИНУСИТЫ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

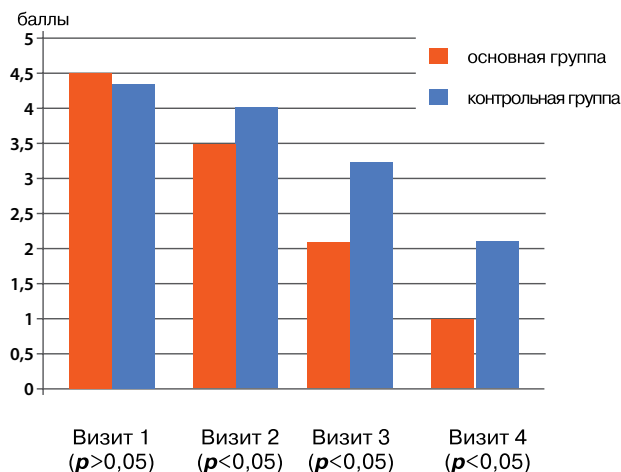


Рисунок 1. Динамика выраженности симптома «затрудненного носового дыхания»

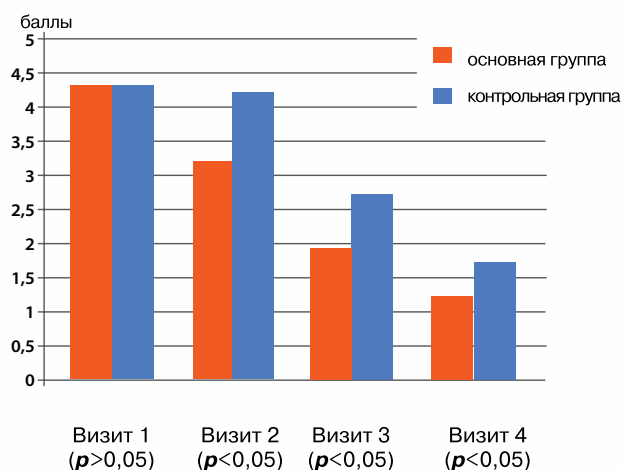


Рисунок 2. Динамика выраженности эндоскопического признака «отежность носовых раковин»

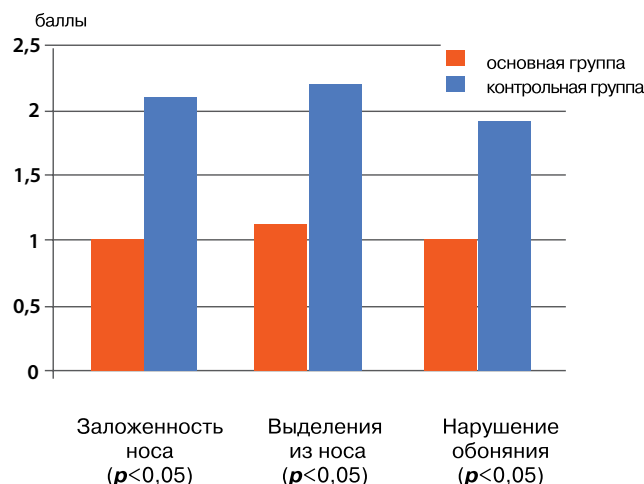


Рисунок 3. Значения субъективных критериев во время 4-го визита

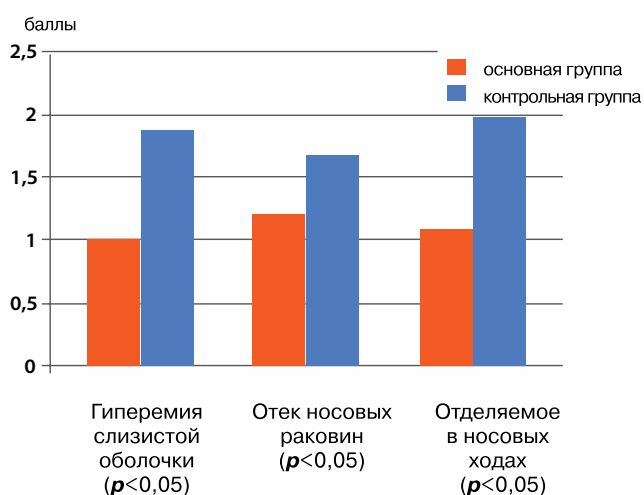


Рисунок 4. Значения эндоскопических признаков во время 4-го визита

группы во время 4-го визита составила $1,0 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,7$ в контрольной ($p < 0,05$), выраженность отежности носовых раковин – $1,2 \pm 0,4$ против $1,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), количество отделяемого – $1,1 \pm 0,4$ против $2,0 \pm 0,4$ соответственно ($p < 0,05$).

Все пациенты отметили, что конструкция флакона спрея Квикс® 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 зафиксировано осложнений и нежелатель-

ных событий. Ни один из пациентов не жаловался на ощущения 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 несостоятельными.

Практически каждый пациент основной группы ответил, что будет применять спрей Квикс®, если возникнет или сохранится необходимость. Таким образом, проведенное исследование пока-

зало, что гипертонический раствор океанической воды Квикс® при топическом интраназальном применении является эффективным средством в комплексном лечении острого и обострения хронического синусита. Спрей достоверно и статистически значимо помогает уменьшить выраженность основных симптомов заболевания и эндоскопических признаков. При этом Квикс® отличается безопасностью и удобством применения. Полученные результаты позволяют рекомендовать спрей Квикс® для включения в схему терапии синуситов.

Список литературы находится в редакции

Клинический случай респираторного бронхиолита, ассоциированного с интерстициальным заболеванием легких

Татевосов В.Р., Шубин И.В., Ивченко Д.Р., Баштовой М.А., Авдеев С.Н.,
Черняев А.Л., Белевский А.С., Черняк А.В., Тюрин И.Е., Марченков Я.В.

Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ–ИЗЛ), – заболевание из группы идиопатических интерстициальных пневмоний, при котором, как следует из названия, респираторный бронхиолит сочетается с поражением легочного интерстиция. Данная форма заболевания была впервые описана Myers в 1987 г. Иногда РБ–ИЗЛ рассматривается как вариант очаговой интерстициальной пневмонии с преимущественной перибронхиолярной локализацией.

Виталий Рантикович Татевосов – врач-терапевт Главного военного клинического госпиталя внутренних войск МВД России.

Игорь Владимирович Шубин – к.м.н., главный терапевт военно-медицинского управления внутренних войск МВД России.

Дмитрий Романович Ивченко – к.м.н., старший врач-торакальный хирург Главного военного клинического госпиталя внутренних войск МВД России.

Максим Александрович Баштовой – начальник пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя внутренних войск МВД России.

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, заместитель директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

Андрей Львович Черняев – профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА России.

Андрей Stanisлавович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Александр Владимирович Черняк – к.м.н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов диагностики НИИ пульмонологии ФМБА России.

Игорь Евгеньевич Тюрин – профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики Российской медицинской академии последипломного образования.

Ярослав Владимирович Марченков – к.м.н., зав. лабораторией лучевой диагностики НИИ пульмонологии ФМБА России.

Средний возраст больных варьирует от 30 до 40 лет. Заболевание встречается у курильщиков со стажем курения около 30 пачко-лет. В отличие от простого респираторного бронхиолита РБ–ИЗЛ протекает с респираторными симптомами – одышкой (77%), кашлем (77%), продукцией мокроты (27%). При аускультации выслушивается крепитация.

При функциональных легочных тестах практически всегда отмечается снижение диффузионной способности легких по оксиду углерода, рассматриваемое как умеренно выраженный рестриктивный синдром, часто в сочетании с бронхиальной обструкцией. На компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки при РБ–ИЗЛ обычно наблюдаются центрилобулярные узелки, участки

«матового стекла» и зоны, называемые «воздушными ловушками». Эти изменения чаще всего локализуются в верхних отделах легких. В редких случаях на КТВР выявляют симптом «дерева в почках».

При гистологическом исследовании ткани легких обнаруживают участки со скоплением пигментированных макрофагов в просвете респираторных бронхиол, в стенках и просветах окружающих альвеол; наблюдается очаговое перибронхиолярное утолщение стенок альвеол за счет умеренно выраженной лимфоидной инфильтрации.

Для постановки диагноза РБ–ИЗЛ требуется наличие характерной клинической картины (особенно следует учитывать фактор курения в течение последних 6 мес), рентгенологических признаков, а также данных биопсии лег-

ких, которые позволяют исключить более агрессивные формы диффузных интерстициальных заболеваний легких. Данные трансбронхиальной биопсии легочной ткани не позволяют провести дифференциальный диагноз между десквамативной интерстициальной пневмонией и РБ-ИЗЛ, поэтому целесообразно проведение открытой или торакоскопической биопсии.

Прекращение курения часто приводит к полному разрешению заболевания, в ряде случаев может потребоваться назначение глюкокортикостероидов в небольших дозах. Прогноз при РБ-ИЗЛ благоприятный, но иногда течение болезни может приобретать неуклонно прогрессирующий характер, вплоть до летального исхода. По данным некоторых исследований, 7-летняя выживаемость больных составляет 75%.

Клинический случай

Пациент Г., 31 год, старший прапорщик, 20.05.2011 г. поступил в пульмонологическое отделение Главного военного клинического госпиталя внутренних войск МВД России с жалобами на редкий малопродуктивный кашель, одышку при ранее доступных умеренных физических нагрузках, быструю утомляемость.

Анамнез жизни и болезни. Рос и развивался без особенностей. Перенесенные заболевания: простудные. Туберкулез, вирусные гепатиты, сахарный диабет, венерические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит 20 лет по 1,5 пачки в день (стаж курения 30 пачко-лет), алкоголем не злоупотребляет. Наследственность не отягощена.

В апреле 2011 г. появились симптомы ОРВИ (сухой кашель, заложенность носа, температура тела повысилась до фебрильных цифр). В течение

5 сут самочувствие постепенно ухудшалось, кашель усилился. Обратился за медицинской помощью в ЦРБ по месту жительства (Рязанская область), госпитализирован для стационарного обследования и лечения. Проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия в течение 3 сут без положительной динамики. На рентгенограмме грудной клетки выявлено диссеминированное поражение легких, в связи с чем пациент был переведен в областную противотуберкулезный диспансер, где проводилось лечение канамицином внутримышечно, рифампицином внутрь. При спирографии жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 46% от должной, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) 41% от должной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 48% от должного. В промывных водах бронхов при четырехкратном исследовании микобактерии туберкулеза не обнаружены. Выполнена диагностическая трансбронхиальная биопсия из S₂, S₃, S₄ справа, в биоптате признаков гранулематозного воспаления не выявлено. В анализах мочи определялись макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализированы мелкие конкременты (два) правой почки. Консультирован физиатром, диагноз туберкулеза исключен. Заподозрен синдром Гудпасчера. Пациент переведен для дальнейшего обследования и лечения в Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России.

Объективно: состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения, избыточного питания (индекс массы тела 36,24 кг/м²). Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, равномер-

но участвует в акте дыхания. Частота дыхания 17 в 1 мин. Подвижность нижнего легочного края 4 см с обеих сторон. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 135/90 мм рт. ст. на обеих руках. Сатурация кислорода 96%. Пульс ритмичный, 90 уд/мин, удовлетворительного качества. Область относительной сердечной тупости не расширена. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 90 в 1 мин. Язык влажный, чистый. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены. Неврологический статус без особенностей. ЛОР-органы без патологии, шепотная речь 6 м на оба уха. Острота зрения обоих глаз 1,0, цветоощущение в норме, глазное дно без патологии.

Результаты дополнительных исследований

Общий анализ крови: гемоглобин 148,0 г/л, эритроциты $5,03 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $10,6 \times 10^9/л$, нейтрофилы 44%, юные 0%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 42%, эозинофилы 1%, базофилы 0%, лимфоциты 39%, моноциты 16%, СОЭ 8 мм/ч.

При повторном анализе существенной динамики не отмечено.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме отклонений не выявлено.

При иммунологических исследованиях тесты на антитела к базальной мембране клубочков почек, к ВИЧ, RW, гепати-

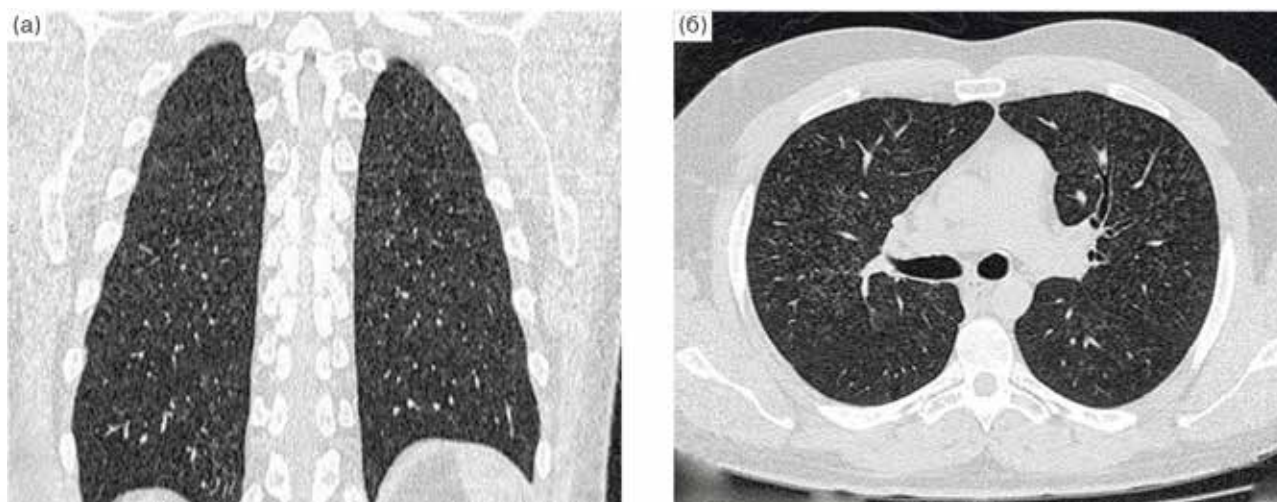


Рисунок 1. Центрилобулярные узелки в ткани легких, типичные для бронхиолита: а – планарная реконструкция, б – аксиальный срез

там В и С, антистрептолизин О, С-реактивный белок, ревматоидный фактор были отрицательными, IgG-антитела к описторхам, трихинеллам, эхинококкам, аскаридам, токсокарам не обнаруживались или присутствовали в диагностически незначимых титрах. Уровни IgE, циркулирующих иммунных комплексов, онкомаркеров (раково-эмбриональный антиген, СА 125, СА 19-9, α -фетопротеин, простатспецифический антиген общий) не превышали нормальных значений. Выявлены IgG-антитела к вирусу простого герпеса (1,3), цитомегаловирусу (2,7), микоплазме (1:40), антитела к хламидии, уреаплазме.

При исследовании функции почек наблюдалась протеинурия 0,14 г/сут, несколько повышенная скорость клубочковой фильтрации в пробе Реберга-Тареева (202,2 мл/мин при норме 90-130 мл/мин), остальные показатели работы почек были в пределах нормы.

При ЭКГ патологии не выявлено.

При УЗИ описаны признаки диффузных изменений печени по типу жирового гепатоза, фиброзно-очаговых изменений поджелудочной железы, диффузно-очаговых изменений чашечно-лоханочной системы обеих почек.

При радиоизотопной ренографии секреторная функция обеих почек в норме, отток мочи из

правой почки незначительно замедлен, из левой почки – в норме.

При исследовании функции легких выявлено нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу с легкой степенью бронхиальной обструкции (ФЖЕЛ 103,7% от должной, ОФВ₁ 94,4% от должного, ОФВ₁ЖЕЛ 76,32%, пиковая скорость выдоха 109,6% от должной, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅) 45,8% от должной, МОС₅₀ 74,3% от должной, МОС₂₅ 95,6% от должной). Статические объемы легких (ЖЕЛ и общая емкость легких), диффузионная способность в

пределах нормы (ЖЕЛ 100,5% от должной, диффузионная способность легких, измеренная по методу однократного вдоха, 84,7% от должной, удельная диффузионная способность легких 95,5% от должной); снижение резервного объема выдоха за счет избыточной массы тела; положительной реакции на вентолин не выявлено.

При фибробронхоскопии обнаружен катарально-слизистый эндобронхит I стадии.

При КТВР в ткани легких определялись центрилобулярные узелки. В некоторых местах они имели вид Y-образных структур (сим-

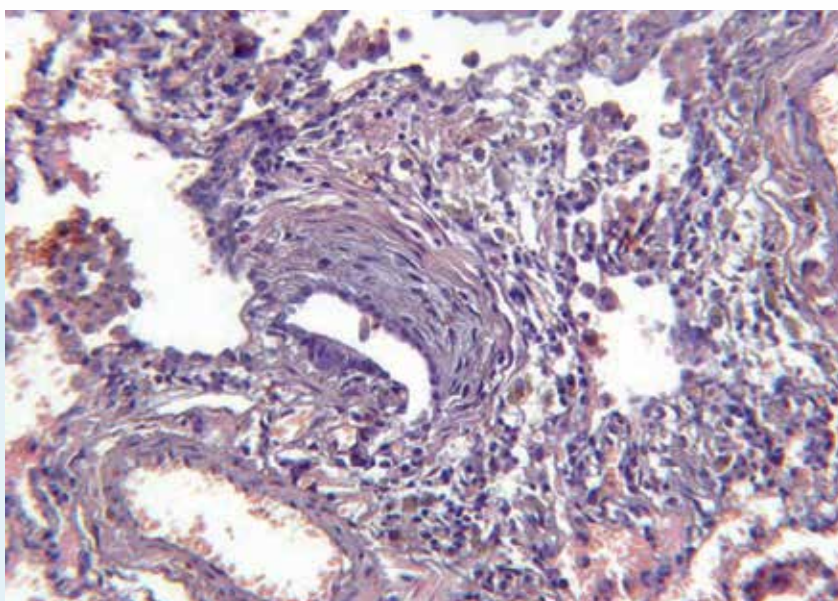


Рисунок 2. Фибробластические фокusy в стенке респираторной бронхиолы 1-го порядка. Здесь и на рис. 3 окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

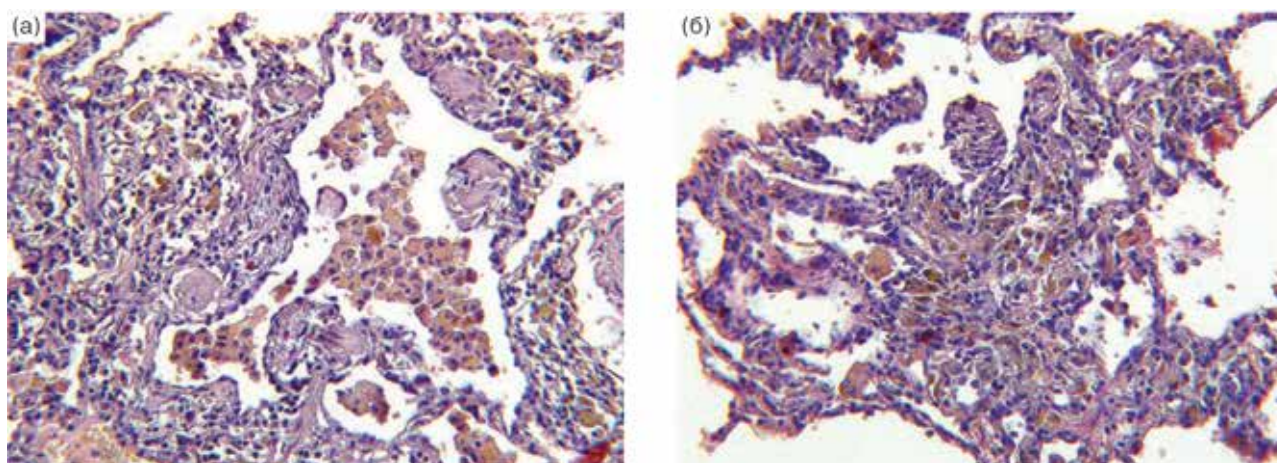


Рисунок 3. Пигментированные макрофаги в просвете (а) и вокруг (б) респираторной бронхиолы

птом «дерева в почках»), в других участках наблюдались утолщенные стенки мелких бронхов, расположенных более проксимально по отношению к бронхам, формирующим узелки, однако отчетливых признаков патологии хрящевых бронхов не выявлено (рис. 1). Данные КТВР при повторном исследовании через 20 сут без динамики.

Известно, что центрилобулярные узелки встречаются не только при изолированном респираторном бронхиолите. Одним из первых заболеваний для дифференциального диагноза является РБ-ИЗЛ, который также характеризуется наличием центрилобулярных узелков. В пользу РБ-ИЗЛ, кроме того, свидетельствовали наличие в верхних отделах легких участков парасептальной эмфиземы, молодой возраст пациента (31 год), курение. Подобные изменения в ткани легких можно наблюдать и при ранних стадиях гистиоцитоза Х, но в этом случае узелки быстро приобретают вид полостей (часто выглядят как колечки), преимущественно поражаются верхние отделы легких.

Таким образом, в представленном наблюдении имела место патология дистального отдела респираторного тракта с очаговой эмфиземой легких.

В результате проведенных клинико-лабораторных и инстру-

ментальных методов обследования синдром Гудпасчера и гистиоцитоз Х не подтвердились.

С диагностической целью пациенту была выполнена *видеоторакоскопия с атипичной резекцией левого легкого*. При ревизии левой плевральной полости легкое, париетальная плевра и органы средостения не изменены, выпота нет. Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением.

При *гистологическом исследовании биоптатов ткани легкого* выявлены отдельные фибробластические фокусы в стенках терминальных и респираторных бронхиол, умеренно выраженная гипертрофия мышечной оболочки части терминальных бронхиол с сужением просветов не более чем на 15%, подтвержденная при иммуногистохимическом исследовании с антителами к актину гладких мышц (рис. 2, 3); перибронхиоларные сегментарные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов и бурых макрофагов (см. рис. 3б); умеренное число пигментированных макрофагов в просветах респираторных бронхиол и альвеол (см. рис. 3), расширение части терминальных, респираторных бронхиол и альвеоларных ходов, очаговые скопления эритроцитов в части альвеол.

Стенки ветвей легочных артерии и вены обычного строения. Результаты иммуногистохимического исследования с антителами к CD1 отрицательные.

Наличие бронхиолита терминальных и респираторных бронхиол с небольшими перибронхиоларными инфильтратами, содержащими пигментированные макрофаги, свидетельствовало в пользу дистального бронхиолита курильщика. По результатам иммуногистохимического исследования не подтвердился диагноз *лангергансоподобного гистиоцитоза* (гистиоцитоза Х).

На основании анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз: РБ-ИЗЛ, дыхательная недостаточность 0 степени. Мочекаменная болезнь, ремиссия, без нарушения выделительной функции. Экзогенно-конституциональное ожирение III степени.

На данном этапе лечение пациенту не показано, так как нет нарушений диффузионной способности легких. В плане обследования рекомендовано проведение контрольной КТВР через 6 мес, а также исследование легочной функции с последующей консультацией пульмонолога.

Список литературы находится в редакции

Клинический пример: выбор антибактериального препарата для лечения негоспитальной пневмонии у беременной



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

Проблема выбора антибактериального препарата в различных клинических ситуациях всегда остается сложной и зачастую дискуссионной.

Несмотря на наличие ряда согласительных документов, регламентирующих применение антибиотиков при таких распространенных заболеваниях человека, как негоспитальная пневмония, обострение хронического обструктивного заболевания легких, инфекций верхних дыхательных путей (синуситы, отиты, тонзиллиты и др.), существуют вопросы, которые не освещены в протокольных документах.

В частности открытым остается вопрос выбора антибиотика при сочетании негоспитальной пневмонии и болезней сердца, при сопутствующем хроническом обструктивном заболевании легких и сахарном диабете.

Лечение пневмонии у беременных является актуальным вопросом как для акушер-гинекологов, так и для терапевтов. В данной клинической ситуации надо учитывать, что назначаемый антибактериальный препарат может принести вред как матери, так и плоду. Антибиотиков абсолютно безопасных при беременности не существует. Подтверждением тому является перечень препаратов, наиболее приемлемых при беременности (рис. 1).

При этом ни один из выше указанных препаратов не является абсолютно безопасным. Однако среди них есть группа лекарств, которая обладает достаточной безопасностью. Это амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, некоторые макролиды.

Класс безопасности	Группа антибиотиков	Препараты
В «best» нет доказательств риска	Пенициллины	Амоксициллин/ клавуланат, амоксициллин, бензилпенициллин
	Цефалоспорины	Цефуроксим, цефтриаксон, цефазолин, цефаклор, цефотаксим, цефепим
	Макролиды	Эритромицин, азитромицин
	Монобактамы	Азтреонам
	Карбапенемы	Меронем
	Нитроимидазолы	Метронидазол
	Другие группы	Фосфомицин, полимиксин
С «caution» риск не исключен	Карбапенемы	Имипенем
	Макролиды	Кларитромицин
	Аминогликозиды	Гентамицин
	Гликопептиды	Ванкомицин
	Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол
D «dangerous» риск доказан	Тетрациклины	Доксициклин, тетрациклин
	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, офлоксацин
	Аминогликозиды	Амикацин

Рисунок 1. Классификация антибактериальных препаратов по категориям риска у беременных [1]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клинический пример, который демонстрирует эффективность спирамицина, обоснованно назначенного для лечения беременной женщины.

Пациентка Т., 26 лет, беременность 16 недель, доставлена в приемное отделение ГKB с жалобами на выраженную слабость, головокружение, потливость, повышение температуры тела до 38,0°C, ломоту в суставах, боли в мышцах, сухой надсадный кашель, першение в горле, дискомфорт в грудной клетке. Аппетит отсутствует.

Диагноз врача «Скорой помощи»: Острая респираторная вирусная инфекция. Беременность 16 недель.

Анамнез заболевания: Первые симптомы появились 5 дней назад, когда вечером после работы пациентка ощутила ломоту в суставах, першение в горле и повышение температуры тела до 38,5°C. Она приняла парацетамол 325 мг и витамин С 250 мг. Состояние улучшилось: нормализовалась температура, исчезла ломота в суставах.

В течение последующих дней состояние постепенно ухудшалось – нарастала слабость, появились потливость, незначительные боли в мышцах, суставах, кашель, дискомфорт в грудной клетке. Когда повторно повысилась температура

тела, пациентка вызвала «Скорую помощь» и была доставлена в пульмонологическое отделение ГKB.

Из анамнеза жизни: первая беременность, переносит удовлетворительно, в течение 5-12 недель имелись признаки токсикоза. Месяц назад принимала амоксициллин 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней по поводу с острого бактериального синусита. Хронических заболеваний нет. Аллергические реакции отрицает.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения. Сознание ясное. Кожа бледная, влажная, горячая, гиперемия левой щеки. Температура тела – 38,2°C. Грудная клетка симметричная. ЧД=26 в мин. Голосовое дрожание усилено слева в подлопаточной области. При перкуссии там же определяется притупленный звук. **Аускультативно:** дыхание жесткое, в нижних отделах справа ослабленное, там же определяется незначительная крепитация. Пульс 112 в мин., ритмичный, удовлетворительных свойств. АД=100/55 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не определяется. Симптом Пастернацкого негативный с обеих сторон. Отеков нет.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 1.

У пациентки наблюдаются лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, умеренное ускорение СОЭ, что свидетельствует о наличии бактериальной инфекции. Признаки анемии легкой степени можно объяснить возникшим во время беременности дефицитом железа. По данным рентгенологического обследования определяется периферическая, периваскулярная инфильтрация в проекции нижней доли левого легкого. Корни легких без структурных изменений. Синусы свободны. Сердце и аорта в пределах возрастной нормы. Заключение: полисегментарная пневмония в нижней доле левого легкого.

На ЭКГ – ритм синусовый, правильный, ЧСС 110 в мин, синусовая тахикардия.

Проанализировав данные субъективного, объективного и дополнительного обследования, врачом был установлен диагноз:

Негоспитальная пневмония нижней доли левого легкого 2 группы. ЛН 2. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Первая беременность 16 недель.

Для определения места лечения пациентки с НП следует использовать специально разработанные

Таблица 1. Данные дополнительных методов обследования

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Общий анализ крови			Глюкоза крови, моль/л	4,8	3,3-5,5
Эритроциты, *10 ¹² /л	2,6	3,6-4,5	Билирубин общий, мкмоль/л	18,5	8,5-20,5
Гемоглобин, г/л	110	120-150	Билирубин прямой, мкмоль/л	4,2	0,9-4,3
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	11,7	4,0-9,0	Билирубин непрямой, мкмоль/л	14,3	6,4-17,1
Палочкоядерные, %	7	0-6	АЛТ, мкмоль/ч.х мл	0,67	0,1-0,68
Сегментоядерные, %	61	54-72	АСТ, мкмоль/ч.х мл	0,40	0,1-0,45
Эозинофилы, %	4	0-5	Креатинин крови, ммоль/л	0,089	0,062-0,115
Лимфоциты, %	23	17-38	Мочевина крови, ммоль/л	6,4	2,9-7,5
Моноциты, %	5	4-11	С-реактивный белок	++	—
СОЭ, мм/час	30	2-10	SaO ₂ , %	96	>95

шкалы риска неблагоприятного исхода заболевания: PORT, CURB-65, CRB-65 [2].

Шкала PORT позволяет определить индекс тяжести НП путем суммирования баллов прогностической значимости 20 показателей (демографических, анамнестических, физикальных, лабораторных, инструментальных) и установить класс риска смерти пациента. Чем выше риск смерти, тем интенсивнее должно проводиться лечение. Если пациент набирает менее 70 баллов, риск смерти невелик, и он может лечиться амбулаторно. Сумма баллов от 71 до 130 соответствует летальности 2,8-8,2%. Такие пациенты должны лечиться стационарно в терапевтическом отделении. Если пациент набирает более 130 баллов, показатель летальности составляет 29,2% и он нуждается в интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. Расчет показателя PORT для пациентки Т. представлен на рис. 2.

Применение этой шкалы не всегда возможно в связи с ее громоздкостью и необходимостью проведения ряда инструментальных и лабораторных исследований, которые невозможно выполнить при первичном осмотре в амбулаторных условиях.

В амбулаторных условиях удобнее и проще использовать шкалы CURB-65 и CRB-65, которые основаны на 4-5 показателях: нарушение сознания (C – consciousness), повышение азота мочевины >7 ммоль/л (U – urea), частота дыхания 30 и более (R – respiration), систолическое давление <90 мм рт.ст. или диастолическое ≤60 мм рт.ст. (B-blood pressure), возраст старше 65 лет. Каждому из этих показателей соответствует значение 1 балл. Если пациент набирает 2 балла и более – он нуждается в госпитализации в связи с высоким риском смерти.

Шкалы PORT, CURB-65, CRB-65 имеют сопоставимую информативность при прогнозировании исхода заболевания у больных ВП [3, 4]. По шкале CURB-65 пациентка набрала 1 балл, что является низким предиктором смерти и указывает

Индекс тяжести пневмонии (PORT)

(PSI – pneumonia severity index или PORT M.J. Fine et al A prediction rule to identify low -risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243 -50)

показатель	баллы	показатель	баллы
Демографические данные		Данные объективного обследования	
Возраст (мужчины)	Количество лет	Нарушение сознания	0 +20
Возраст (женщины)	Количество лет +10	Пульс ≥ 125/мин	+10
Проживающие в домах-интернатах	16 -10	Частота дыхания ≥ 30/мин	+20
Сопутствующие заболевания		Систолическое АД < 90 мм рт.ст.	+20
Новообразования	+30	Температура тела < 35 °C или ≥ 40 °C	+15
Заболевания печени	+20	Данные дополнительных методов	
Сердечная недостаточность	+10	Гематокрит < 30%	+30
Цереброваскулярные заболевания	0 +10	pH < 7,35	+30
Заболевания почек	+10	Азот мочевины крови ≥ 10,7 ммоль/л	0 +20
		Натрий крови < 130 ммоль/л	+10
		Глюкоза крови > 13,9 ммоль/л	+10
		РО ₂ арт. крови < 60 мм рт. ст.	+10
		Плевральный экссудат	+10

16 Баллов – I класс риска – амбулаторное лечение

Рисунок 2. Показатель индекса тяжести НП PORT для пациентки Т.

на возможность проведения лечения в амбулаторных условиях.

Любая интеркуррентная инфекция у беременной женщины вызывает определенные риски для развития плода, поэтому, несмотря на нетяжелое течение НП, такую пациентку следует госпитализировать в отделение патологии беременных, где проводить лечение под наблюдением гинеколога и терапевта.

Умеренная выраженность респираторных симптомов, преобладание признаков интоксикации свидетельствуют о возможной атипичной этиологии заболевания у данной пациентки. Начало заболевания с поражения верхних дыхательных путей (першение в горле) с последующим быстрым регрессом симптомов, появлением непродуктивного кашля и сохранением симптомов интоксикации характерны для пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* [5]. Для подтверждения этого предположения необходимо провести дополнительное серологическое исследование и/или ПЦР индуцированной мокроты. К сожалению, в нашей рутинной практике выполнение этих исследований проводится редко. Результаты обычно получают не ранее чем через 3 дня от забора материала.

Пациентка нуждается в немедленном назначении антибактериальной терапии, так как при отсрочке в назначении антибиотиков возникает высокий риск неблагоприятного исхода НП [6].

Какой же антибиотик назначить пациентке? Для правильного эмпирического выбора антибиотика следует учитывать ряд факторов. Во-первых, пациентка молодого возраста с признаками нетяжелого течения НП. В соответствии с рекомендациями она может лечиться амбулаторно, принимая один антибактериальный препарат – макролид или амоксициллин. Во-вторых, пациентка месяц назад принимала амоксициллин по поводу острого синусита, поэтому данный антибиотик не может назначаться, т.к. есть высокий риск наличия резистентной флоры дыхательных путей. В-третьих, наличие признаков атипичной инфекции дыхательных путей склоняет к назначению активного против данной группы микроорганизмов препарата – макролида.

Наличие у пациентки беременности требует продуманного, минимизированного назначения наиболее безопасного, хорошо изученного и эффективного препарата. Таким препаратом является спирамицин.

Таблица 2. Спектр действия спирамицина

Грампозитивные микроорганизмы	Грамотрикативные микроорганизмы	Атипичные микроорганизмы	Анаэробы
<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Mycoplasma</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>S. pyogenes</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>Chlamidia</i> spp.	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>S. aureus</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>L. monocytogenes</i>	<i>H. influenzae</i>		
<i>C. diphtheriae</i>	<i>E. coli</i>		
	<i>B. pertussis</i>		
	<i>M. catarrhalis</i>		

Спирамицин используется в клинической практике с 1954 года. Препарат обладает высокой активностью в отношении грампозитивных, грамотрикативных, атипичных и анаэробных микроорганизмов (табл. 2).

Следует отметить, что в странах СНГ наблюдаются низкие показатели резистентности к этому антибиотику у таких актуальных возбудителей как пневмококк, пиогенный стрептококк, в сравнении с другими представителями макролидов, такими как эритромицин, кларитромицин, азитромицин [7], что повышает клиническую значимость спирамицина особенно при инфекциях дыхательных путей.

Спирамицин является уникальным антибиотиком, эффективность которого в клинической практике намного превышает его умеренную микробиологическую активность *in vitro*. Это явление называют «парадоксом спирамицина» и объясняют следующими факторами:

- Создание высоких и длительно сохраняющихся концентраций в тканях, особенно альвеолярной, слизистой дыхательных путей, внутриальвеолярном и бронхиальном секрете.
- Накопление в больших количествах внутри клетки, что вызывает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. Депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, антибиотик поступает в больших количествах в очаг воспаления, усиливает фагоцитарную активность.

■ Наиболее выраженный среди всех макролидов постантибиотический эффект, т.е. сохранение подавляющего действия на бактерии даже после снижения концентрации ниже МПК.

■ Обладает иммуномодулирующим действием, снижая выработку интерлейкина-2 и стимулируя фагоцитоз.

■ Спирамицин хорошо переносится и не обладает прокинетической активностью, что не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ. Наиболее частыми побочными явлениями могут быть кратковременные парестезии менее чем у 10% пациентов.

■ Препарат не метаболизируется в печени, не влияет на систему цитохрома P450 и метаболизм других препаратов.

■ Спирамицин является одним из немногих препаратов, высокая эффективность и безопасность которого доказана также и у беременных [8].

Для лечения НП пациентке был назначен спирамицин для приема внутрь в таблетках 2 раза в день по 3 млн ЕД.

Через 48 часов у больной Т. отмечалась нормализация температуры тела. Уменьшились кашель, слабость, потливость. Головокружение, боли в мышцах, суставах, горле, грудной клетке не беспокоили. Восстановился аппетит.

При объективном обследовании ЧД 10 в мин, пульс 72 в мин, ритмичный, АД=110/60 мм рт.ст. Аускультация легких выявила – в

нижних отделах слева ослабленное дыхание, крепитация отсутствует.

При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка у края реберной дуги.

В общем анализе крови наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов – $8,6 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендовано принимать препарат до 7 дней.

Пациентка продолжала лечение в стационаре до полного выздоровления и клинико-лабораторного подтверждения нормального течения беременности и развития плода до 7 дней.

Контрольная рентгенограмма ОГК не проводилась. Так как через 7 дней полностью разрешились клинико-лабораторные признаки НП, принято решение о нецелесообразности исследования, учитывая риск для развития плода.

Констатируя вышеприведенный клинический пример, обращаем внимание клиницистов, что принятое решение о месте лечения пациентки, антибактериальном препарате, рекомендованных ей сроках лечения, объеме обследования, мы руководствовались материалами государственных и международных согласительных документов, которые являются обязательными для выполнения в той или иной стране.

Следование рекомендациям способно обеспечить как максимальную эффективность курации пациентов, так и их юридическую защиту.

Список литературы находится в редакции

АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

ОФЛОКСИН

Торговое название

Офлоксин

Международное непатентованное название

Офлоксацин

Лекарственная форма

таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл.

Состав

Одна таблетка содержит:
активное вещество — офлоксацин.

Показания к применению

- инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, фарингит, средний отит, ларингит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости;
- инфекции желчевыводящих путей (за исключением бактериального энтерита);
- инфекции почек (пиелонефрит), мочевыводящих путей (цистит, уретрит);
- инфекции органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит);
- гонорея;
- хламидиоз;
- септицемия (только для в/в введения);
- менингит;
- профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в том числе при нейтропении).

Способ применения и дозы

Препарат принимается за полчаса или 1 час до еды и запивается водой. Антациды, лекарства, содержащие Mg, Al, Fe и Zn следует применять не позже, чем за 2 часа до приема офлоксацина, или не раньше, чем через 2 часа после приема офлоксацина. В зависимости от типа и тяжести инфекции, Офлоксин назначается в течение 7–10 дней.

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек. Обычная индивидуальная доза составляет от 200 до 400 мг офлоксацина (1 таблетка Офлоксина 400, покрытая оболочкой) через каждые 12 часов; также можно применять в один прием всю дневную дозу через каждые 24 часа.

Для лечения цистита офлоксацин назначается в течение 3–х дней.

В отличие от вышеуказанного, в случае простатита лечение продолжается в течение нескольких недель. В случае **острой гонореи** без осложнений, предпочтительно лечение однократной дозой 400 мг.

Лечение легочной формы туберкулеза, вызванной штаммами микобактерий, резистентными к лекарственным средствам: 400 мг каждые 12 часов в течение 3–12 месяцев в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Пациенты старше 60 лет: при нормальной почечной функции коррекция дозы не требуется. Внутривенно капельно. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов, общего состояния больного и функции печени и почек.

Внутривенное капельное введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят медленно в течение 30–60 мин. При улучшении состояния больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

Инфекции мочевыводящих путей — 100 мг 1–2 раза в сутки, инфекции почек и половых органов — от 100 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, инфекции дыхательных путей, а также ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции брюшной полости, бактериальный энтерит, септические инфекции — 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики инфекций у больных с выраженным снижением иммунитета — по 400–600 мг/сут. При необходимости в/в капельно — 200 мг в 5% растворе глюкозы. Длительность инфузии — 30 мин. Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Побочные действия

- гастралгия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит;
- головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, «кошмарные» сновидения, психотические реакции, тревожность, состояние возбуждения, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления;
- тендинит, миалгия, артралгия, тендосиновит, разрыв сухожилия;
- нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия;
- тахикардия, снижение артериального давления, васкулит, коллапс;
- кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла, фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок;
- точечные кровоизлияния (петехии), дерматит буллезный геморрагический, папулезная сыпь с корочкой, свидетельствующие о поражении сосудов (васкулит);
- лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия;
- острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины;
- дисбактериоз, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит.

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к офлоксацину или любому другому ингредиенту препарата или к противомикробным препаратам, содержащим хинолон;
- пациентам, страдающим от эпилепсии или при снижении у них судорожного порога в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта или воспалительных процессов центральной нервной системы;
- детям и подросткам до 18 лет, до завершения роста скелета, т.к. не исключается повреждение хрящей растущего организма;
- беременность и период грудного вскармливания.



Лекарственные взаимодействия

Пищевые продукты, антациды, содержащие Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} или соли железа, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих препаратов должен быть не менее 2 ч).

Снижает клиренс теофиллина на 25% (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина). Циметидин, фуросемид, метотрексат и препараты, блокирующие канальцевую секрецию повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

Особые указания

У детей применяется только при угрозе жизни с учетом предполагаемой пользы и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить другие менее токсические препараты. Средняя суточная доза в этом случае – 7,5 мг/кг, максимальная – 15 мг/кг.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом Lapp лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать Офлоксин, так как в его составе имеется лактоза.

Влияние лекарственного средства на способность

управлять транспортными средствами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять этанол.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток упакованных 200 мг и 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель

Зентива а.с., Чешская Республика. У Кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолуты

PK-LS-5-N015639 от 15.02.2010 г.

PK-LS-5-N003609 от 15.12.2010 г.

PK-LS-5-N005472 от 8.11.2010 г.

Разрешение на рекламу № 32-98 от 10.02.2012 г.



Хроническое обструктивное заболевание легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиническая характеристика, диагностические критерии, классификация (сообщение 1)

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из ведущих причин снижения качества жизни и работоспособности, инвалидизации и летальности [1, 2, 5].

В 2011 году комитет GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по обструктивному заболеванию легких) – «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ» (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD) издал новый, существенно переработанный вариант клинических рекомендаций [1], в которых отражены вопросы классификации, диагностики, клиники, лечения и профилактики ХОЗЛ.

Определение

ХОЗЛ – распространенное, поддающееся профилактике и лечению заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением проходимости дыхательных путей (обычно прогрессирующим) и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на действие вредных частиц или газов. Наличие частых обострений и сопутствующих заболеваний оказывает существенное влияние на тяжесть заболевания и прогноз [1].

Распространенность

ХОЗЛ характеризуется широкой распространенностью. По данным масштабного мета-анализа, его распространенность в мире составляет в среднем 7,6%, в Европе – 7,4% [2]. Заболевание наблюдается значительно чаще у курильщиков

и бывших курильщиков, чем у некурящих; у лиц старше 40 лет по сравнению с более молодыми; чаще у мужчин, чем у женщин; среди городских жителей почти вдвое чаще, чем у жителей сельской местности. Однозначно отмечается низкий уровень диагностики ХОЗЛ. Так, по данным популяционных скрининговых исследований, среди лиц с выявленным впервые ХОЗЛ только у 20% был поставлен этот диагноз ранее [3].

Морбидность и летальность

При оценке морбидности традиционно учитываются качество жизни, количество обращений к врачу и госпитализаций по поводу обострений заболевания, а также изменения лечебного режима. В большинстве стран число обращений к врачу по поводу ХОЗЛ намного превосходит таковое по поводу бронхиальной астмы, пневмонии, рака легких и туберкулеза [1]. На показатели морбидности при ХОЗЛ могут влиять сопутствующие хронические заболевания (например, сердечно-сосудистые заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет, тревожно-депрессивные расстройства).

ХОЗЛ ассоциируется с высоким риском смертности. На протяжении последних 30 лет отмечен неуклонный рост летальных исходов, обусловленных ХОЗЛ. По прогнозам

экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году ХОЗЛ будет занимать 4-е место среди других причин летальности.

Социально-экономическое значение

ХОЗЛ обуславливает высокие финансовые затраты – как прямые (бюджетные ресурсы системы здравоохранения для обеспечения диагностики и лечения), так и не прямые (экономические потери вследствие инвалидизации, больничных листов, преждевременной смертности, дополнительные затраты семей, ухаживающих за больным). В Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания составляют примерно 6% всего бюджета здравоохранения, среди которых на ХОЗЛ приходится 56% [1].

Этиология, патоморфология, патофизиология

К факторам риска развития ХОЗЛ относят:

активное и пассивное курение (главный фактор!);

- длительное воздействие профессиональных (производственная пыль) или бытовых (загрязнение атмосферного воздуха, продукты сгорания топлива) поллютантов на дыхательные пути;
- возраст более 40 лет (в связи с длительной экспозицией агрессивных факторов – курение и профессиональные вредности);
- частые респираторные инфекции;



- нарушение развития легких в детстве;
- наследственная предрасположенность (в т.ч. генетически детерминированный дефицит α_1 -антитрипсина).

Эпидемиологические исследования подтверждают, что активное курение табака является важнейшим фактором риска развития ХОЗЛ. Если пациент курит или курил ранее, необходимо оценить интенсивность курения (стаж курения, количество сигарет в день) и рассчитать индекс курения (ИК):

$$ИК \text{ (пачко-лет)} = [\text{количество сигарет в день} \cdot \text{стаж курения (годы)}] / 20.$$

Так, при курении 1 пачки (20 сигарет) в день в течение 10 лет или 0,5 пачки (10 сигарет) в течение 20 лет ИК составляет 10 пачко-лет. ИК более 10 пачко-лет является наиболее важным фактором риска ХОЗЛ.

Примерно в 25% случаев развитие ХОЗЛ обусловлено другими ингаляционными агрессивными факторами (профессиональными, экологическими, бытовыми и др.). Риск развития ХОЗЛ повышается у лиц старше 40 лет. При комбинации интенсивного курения с возрастом старше 40-50 лет риск развития ХОЗЛ достигает 85% [4].

Вдыхаемые сигаретный дым или другие ингаляционные агрессивные факторы вызывают воспаление в легких, характеризуя нормальный защитный ответ организма. В то же время этот ответ приобретает патологический характер при развитии ХОЗЛ. Механизмы такого воспалительного ответа остаются малоизученными, но могут быть генетически детерминированы. В качестве основных механизмов развития ХОЗЛ рассматриваются оксидативный стресс и избыток протеиназ в легких. Оксиданты, генерируемые сигаретным дымом или другими выдыхаемыми вредными частицами, высвобождаются из активированных воспалительных клеток – макрофагов и нейтрофилов. Биомаркеры оксидативного стресса выявляются в конденсатах выдыхаемого воздуха, мокроте и в системной циркуляции

у больных ХОЗЛ. Оксидативный стресс отчетливо нарастает при обострении ХОЗЛ.

Получены убедительные доказательства о нарушении в легких больных ХОЗЛ баланса между протеазами, которые разрушают компоненты соединительной ткани, и протеиназами, противодействующими этому. Протеиназа, обусловленная деструкцией эластина – главного компонента соединительной ткани легких – является ведущей причиной развития эмфиземы.

ХОЗЛ присущ специфический характер воспаления, включающий наряду с присутствием нейтрофилов и макрофагов увеличение числа CD8 (цитотоксических) Tc1-лимфоцитов, представленных только у курящих. Эти клетки совместно с нейтрофилами и макрофагами высвобождают воспалительные медиаторы и ферменты, взаимодействуя со структурными клетками воздухоносных путей, легочной паренхимы и легочных сосудов [3].

Множество воспалительных медиаторов, наблюдаемых у больных ХОЗЛ, привлекают воспалительные клетки из циркуляции (хемотаксические эффекты), усиливают воспалительный процесс (провоспалительные цитокины) и индуцируют структурные изменения (факторы роста) [2].

Хотя ХОЗЛ и бронхиальная астма (БА) ассоциируются с хроническим воспалением респираторного тракта, имеются различия в составе воспалительных клеток и медиаторах при этих заболеваниях, что объясняет различия в клинических симптомах и ответе на терапию. У части больных с ХОЗЛ наблюдаются клинические проявления, присущие БА, и подобные БА воспалительные реакции с повышением уровня эозинофилов [1, 4].

Характерными для ХОЗЛ патофизиологическими изменениями являются гиперсекреция слизи, ограничение скорости воздушного потока и «воздушные ловушки», приводящие к гиперинфляции легких [1–3].

Гиперсекреция мокроты (стиму-

лируется рядом медиаторов и протеаз), приводящая к хроническому продуктивному кашлю, является признаком хронического бронхита и не всегда ассоциируется с бронхиальной обструкцией (т.е. ХОЗЛ). Вместе с тем не у всех больных с ХОЗЛ наблюдаются симптомы, связанные с гиперсекрецией мокроты [4].

Морфологически на начальных этапах ХОЗЛ имеет место негнойное воспаление и гиперсекреция слизи в бронхах диаметром более 2 мм, менее выраженное продуктивное воспаление – в бронхиолах меньшего диаметра при отсутствии изменений в зоне ацинусов (дистальный респираторный отдел легких). Характерными особенностями воспаления при ХОЗЛ являются: увеличение количества нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов CD8+ (этот тип воспаления отличается от воспаления при бронхиальной астме, при которой преобладает эозинофильный компонент) [1, 3].

Персистенция ХОЗЛ и особенно развитие обострений заболевания сопровождается прогрессированием структурных изменений в бронхах. Так, продуктивное воспаление в бронхиолах диаметром менее 2 мм сопровождается утолщением стенок бронхиол, формированием бронхиолоэктазов и полипозного бронхиолита с формированием вентиляционных нарушений обструктивного характера. Выраженность воспаления, экссудации и фиброза в дистальных воздушных путях коррелирует прежде всего со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Периферическая обструкция ведет к ограничению скорости воздушного потока и прогрессивному увеличению «воздушных ловушек» во время выдоха, результируясь в повышенную воздушность легких – гиперинфляцию (hyperinflation). Гиперинфляция развивается на ранних стадиях ХОЗЛ и является ведущим механизмом в развитии экспираторной одышки. Динамиче-

ская (при физических нагрузках) гиперинфляция приводит к усилению одышки и снижению толерантности к физической нагрузке (ТФН) [2–4].

С развитием центрилобулярной (преимущественно в верхних сегментах легких) эмфиземы начинается опустошение капиллярного русла, утолщение стенок артериол за счет пролиферации интимы, а в зонах эмфиземы – и мышечной оболочки их стенок. В последующем эмфизема распространяется на значительный объем легких (носит двусторонний панлобулярный или иррегулярный характер) [5].

Постепенная деструкция легочной паренхимы, обусловленная эмфиземой, способствует увеличению «воздушных ловушек» на выдохе. Бронходилататоры, уменьшающие «воздушные ловушки», улучшают клиническую картину и ТФН при ХОЗЛ [3, 6].

Деструкция паренхимы, обусловленная эмфиземой, способствует как ограничению воздушного потока, так и нарушениям газового обмена. Нарушения альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного васкулярного объема ведут к прогрессирующему ухудшению показателя Va/Q и задержке CO_2 (т.е. гипоксемии и гиперкапнии). Все эти факторы способствуют нарушению контрактильных свойств дыхательной мускулатуры [2–4].

На поздних стадиях течения ХОЗЛ может развиваться легочная гипертензия, которая обусловлена главным образом гипоксической вазоконстрикцией малых легочных артерий. При этом развиваются структурные изменения артериальных сосудов малого круга в виде гиперплазии интимы, меди и гладкой мускулатуры. Наряду с этим развивается дисфункция эндотелия сосудов [6].

Уменьшение количества легочных капилляров, обусловленное эмфиземой, также способствует повышению давления в легочной циркуляции, появлению мозаичной гипертрофии кардиомиоцитов правого желудочка (ПЖ) с гипертро-

фией сосочковых и трабекулярных мышц, а затем и фиброза ПЖ. При этом повышается жесткость его миокарда, снижается коронарная перфузия, что в конечном итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности. Развивающаяся вследствие дилатации ПЖ трикуспидальная недостаточность еще более увеличивает перегрузку ПЖ объемом, снижает объем крови, изгоняемый в легочную циркуляцию, и снижает давление наполнения левого желудочка. Постепенно повышается давление в правом предсердии, в случае открытого овального окна может развиваться значимый сброс крови справа налево (дополнительный фактор снижения оксигенации артериальной крови) [4].

Обострения – эпизоды с нарастанием респираторных симптомов – часто наблюдаются у больных с ХОЗЛ и обусловлены обычно инфекционными факторами (бактериями и вирусами, а также их ассоциациями). При обострениях ХОЗЛ наблюдается увеличение гиперинфляции и «воздушных ловушек» со снижением экспираторной проходимости воздушных путей, что ведет к усилению одышки, ухудшению отношения Va/Q и гипоксемии. Гиперкапния и ацидоз существенно снижают сократимость миокарда, что является важным механизмом декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС) при обострениях ХОЗЛ. Другие заболевания и патологические состояния (пневмония, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, декомпенсация левожелудочковой недостаточности) могут напоминать обострения ХОЗЛ или даже принимать участие в их формировании [1–3].

Таким образом, основными патофизиологическими этапами ХОЗЛ являются:

- гиперсекреция слизи и негнойное продуктивное воспаление, которые создают условия для нарушения мукоцилиарного клиренса (мукостаз) и развития инфекционного процесса;
- структурные изменения стенок дистальных бронхиол с

формированием персистирующих вентиляционных нарушений обструктивного характера и «воздушных ловушек» – гиперинфляции легких;

- эмфизематозная трансформация паренхимы легких (склероз межалвеолярных перегородок) с постепенным нарушением перфузионной функции легких (процессов газообмена);
- прогрессирующая легочная гипертензия и формирование хронического легочного сердца с недостаточностью кровообращения.

Клиническая характеристика

Жалобы

Больные ХОЗЛ на ранних этапах заболевания часто не предъявляют каких-либо определенных жалоб. Развернутая клиническая картина ХОЗЛ наблюдается через 10–20 и более лет после начала регулярного курения или экспозиции вредных веществ окружающей среды.

Характерные клинические проявления ХОЗЛ включают хроническую и прогрессирующую одышку, кашель и выделение мокроты.

Одышка – кардинальный симптом ХОЗЛ, являющийся ведущей причиной снижения качества жизни, толерантности к физической нагрузке и трудоспособности. В типичных случаях больные ХОЗЛ описывают одышку как ощущение затрудненности дыхания, тяжести в грудной клетке, нехватки воздуха и/или удушье (gasping).

Хронический кашель и продукция мокроты могут наблюдаться задолго до развития ограничения проходимости дыхательных путей, и, напротив, существенное нарушение проходимости дыхательных путей может развиваться у лиц без предшествующего кашля и/или выделения мокроты. Сочетание одышки, кашля и выделения мокроты позволяет предположить наличие ХОЗЛ с высокой вероятностью.

Хронический кашель часто является первым симптомом развиваю-



Таблица 1. Различные причины хронического кашля

Интраторакальные	Экстраторакальные
Хронический бронхит (необструктивный) ХОЗЛ БА Рак легкого Туберкулез Бронхоэктазы Левожелудочковая сердечная недостаточность Интерстициальные процессы в легких	Хронические аллергические риниты/синуситы Гастроэзофагеальный рефлюкс Кашель, обусловленный применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

щегося ХОЗЛ и может существенно уменьшаться или даже исчезать после прекращения курения или воздействия вредных частиц окружающей среды. На начальных этапах заболевания кашель нередко носит интермиттирующий характер, но на далеко зашедших стадиях заболевания наблюдается ежедневно (нередко на протяжении всего дня). Хронический кашель при ХОЗЛ может быть непродуктивным. В ряде случаев ХОЗЛ может развиваться без кашля.

Кашель может быть представлен также при целом ряде заболеваний и патологических состояний, не имеющих отношения к ХОЗЛ, что требует дифференциальной диагностики. В табл. 1 представлены различные причины, обуславливающие развитие хронического кашля.

Кашель и регулярная продукция мокроты в течение 3 или более месяцев в течение 2 последовательных лет (при отсутствии других причин) – критерии диагностики хронического бронхита без обструкции. Наличие значительного количества мокроты (обычно гнойной) или кровохарканье предполагает наличие бронхоэктазов. Наличие гнойной мокроты отражает увеличение воспалительных маркеров и может свидетельствовать о начале инфекционного обострения. После исключения вышеперечисленных причин констатируют наличие идиопатического кашля.

Свистящее дыхание и ощущение сдавления грудной клетки – неспецифические симптомы ХОЗЛ, которые чаще наблюдаются при развитии обострений заболевания. При этом свистящие хрипы могут выслушиваться над легкими на вдо-

Таблица 2. Характеристика степени/тяжести обструкции при ХОЗЛ

Степень/тяжесть обструкции	Количественные показатели ОФВ ₁ * (%)
I – легкая	ОФВ ₁ * ≥ 80
II – среднетяжелая	50 ≤ ОФВ ₁ * < 80
III – тяжелая	30 ≤ ОФВ ₁ * < 50
IV – очень тяжелая	ОФВ ₁ * < 30

Примечание: ОФВ₁* – постбронходилатационные значения

хе и выдохе. Источником свистящего дыхания также может быть уровень гортани (при этом отсутствуют сухие хрипы над легкими при аускультации). Чувство сдавления грудной клетки является следствием активного участия межреберной мускулатуры в акте дыхания.

У многих больных ХОЗЛ имеют место **системные (внелегочные) проявления**, существенно влияющие на качество жизни и выживаемость. Ограничение проходимости дыхательных путей и особенно гиперинфляция легких неблагоприятно влияет на кардиальную функцию. Утомляемость, анорексия и исхудание с потерей мышечной массы – обычные симптомы у больных с тяжелым ХОЗЛ. Персистенция воспалительных медиаторов в циркуляции способствует потере мышечной массы и снижению веса вплоть до развития кахексии, а также ухудшению течения ИБС, сердечной недостаточности, остеопороза, сахарного диабета, депрессии и тревоги, снижению сексуальной активности.

При приступообразном кашле могут развиваться симптомы **беттолениси** (греч. bèttō – кашлять и lêpsis – приступ) – появление

на высоте кашлевого приступа синкопальных состояний, длящихся от нескольких секунд до нескольких минут (иногда в сочетании с судорогами). В основе подобных приступов лежат нарушения кровоснабжения мозга, вызванные повышением внутригрудного давления и гипервентиляцией [5].

При развитии ХЛС появляются и прогрессируют симптомы недостаточности кровообращения в виде гепатомегалии, периферических отеков, асцита [6].

Анамнестические данные

В диагностике ХОЗЛ важное место отводится детально проведенному анамнезу, включающему выявление основных факторов риска заболевания:

- курение и другие вредные факторы окружающей среды;
- указания на наличие астмы, аллергии, синуситов, носовых полипов, частых респираторных инфекций, особенно в детстве;
- наличие заболеваний легких у кровных родственников;
- наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия,

метаболический синдром), мышечно-скелетной системы (деформации грудной клетки, миопатии).

Физикальное исследование

Данные физикального исследования легких не играют решающей роли в ранней диагностике ХОЗЛ, однако обязательно учитываются при постановке такого диагноза в комплексе с показателями функции внешнего дыхания (ФВД).

Результаты объективного исследования у больных ХОЗЛ зависят от степени бронхиальной обструкции, наличия эмфиземы легких и легочной недостаточности (ЛН), признаков ХЛС и пр.

Так, при осмотре обращают внимание на участие дыхательной мускулатуры в акте дыхания, которое ассоциировано с тяжелой обструкцией (III–IV степени).

У лиц с развитием эмфиземы при осмотре грудная клетка имеет нередко бочкообразную форму, заполненные надключичные промежутки, границы легких смещены книзу, при перкуссии – коробочный перкуторный звук, ослабление везикулярного дыхания.

Цианоз/акроцианоз характеризуется как теплый и является признаком гипоксии/гиперкапнии, наблюдается при тяжелой дыхательной/сердечной недостаточности.

Признаком бронхиальной обструкции является наличие сухих (свистящих и жужжащих) хрипов преимущественно на выдохе, количество которых нередко увеличивается в горизонтальном положении.

Одышка у больных ХОЗЛ носит экспираторный характер и, даже будучи выраженной, не приводит к положению ортопноэ.

Отсутствие какой-либо патологии в физикальных данных не исключает наличия ХОЗЛ.

Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания является обязательным этапом диагностики ХОЗЛ. Только спирометрия позволяет установить наличие обструктивных нарушений – ключевого диагностического признака заболевания. Она позволяет

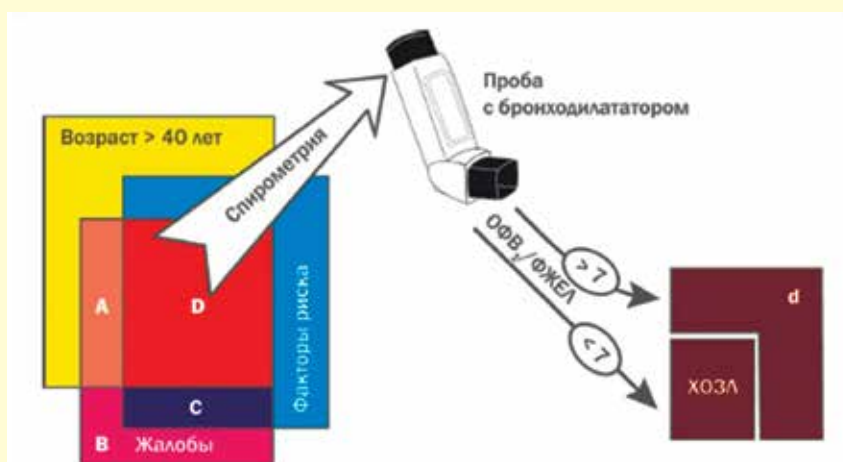


Рисунок 1. Диагностика ХОЗЛ и возможные источники некорректного диагноза

Примечания: жалобы при ХОЗЛ: одышка, хронический кашель, отделение мокроты. Факторы риска ХОЗЛ: курение (10 пачко-лет и более), бытовые и профессиональные ингаляционные загрязнения. Спирометрия: диагноз ХОЗЛ устанавливается при наличии обструкции ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$), необратимой после применения бронходилататора ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$)

оценить ряд объемных и скоростных показателей функции легких, выявить наличие обструктивных или рестриктивных нарушений вентилиции, оценить обратимость изменений под воздействием бронходилататоров.

Главный спирометрический критерий, подтверждающий диагноз ХОЗЛ, – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) $< 0,7$ после ингаляции салбутамола в дозе 400 мкг (т.е. после проведения бронходилатационного теста). Степень тяжести обструкции оценивается по постбронходилатационной величине $ОФВ_1$ в соответствии с классификацией, представленной в табл. 2.

Следует отметить, что до недавнего времени наличие прироста $ОФВ_1 \geq 12\%$ (и/или ≥ 200 мл) при выполнении бронходилатационного теста считалось признаком обратимой бронхиальной обструкции, что, в свою очередь, давало основания для дифференциальной диагностики ХОЗЛ и БА. В последние годы в целом ряде масштабных исследований продемонстрировано, что менее чем у 40% больных ХОЗЛ наблюдается положительный ответ на тест с бронходилататором, т.е. прирост $ОФВ_1$ на величину более

12%, причем иногда достигающую 30–40%! Поэтому обязательным критерием диагностики ХОЗЛ является сохранение после бронходилатации $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$, а не отсутствие значительного прироста $ОФВ_1$. Таким образом, проведение бронходилатационного теста позволяет диагностировать ХОЗЛ, а также оценить тяжесть обструкции по постбронходилатационным значениям $ОФВ_1$ ($ОФВ_1^*$).

Отношение к вопросу о целесообразности проведения скрининговой спирометрии в общей популяции неоднозначно. Эксперты GOLD считают малоприемлемым проведение скрининга для выявления больных ХОЗЛ и рекомендуют изучать спирометрические показатели у лиц с факторами риска, представленными выше.

При постановке диагноза ХОЗЛ после оценки ФВД окончательно исключают наличие состояний, при которых может наблюдаться неполностью обратимая бронхообструкция (БА, облитерирующий бронхолит, саркоидоз, диффузные интерстициальные процессы), а также возрастное снижение $ОФВ_1$.

Таким образом, диагноз ХОЗЛ должен рассматриваться у каждого пациента старше 40 лет с одышкой/хроническим кашлем/мокротой и/или наличием различных



факторов риска, которые представлены выше.

Ключевые подходы к диагностике ХОЗЛ и наиболее распространенные причины некорректной постановки диагноза проиллюстрированы на рис. 1.

Как показано на рис. 1, ХОЗЛ должно рассматриваться у всех лиц старше 40 лет, подвергавшихся воздействию факторов риска (курение, бытовые и промышленные загрязнения воздуха) и имеющих характерные клинические проявления (одышку/хронический кашель/продукцию мокроты): в таких случаях необходимо выполнение спирометрического исследования. Выявление обструкции, сохраняющейся после приема бронходилататора (необратимой или не полностью обратимой), подтверждает наличие ХОЗЛ.

Наиболее частые причины некорректной диагностики ХОЗЛ

Отсутствие в анамнезе экспозиции ингаляционных факторов риска (преимущественно курения) **сегменты А и В**.

Молодой возраст – **сегмент С**: у лиц моложе 40 лет вероятность наличия ХОЗЛ очень низкая (менее 2%).

Отсутствие спирометрического подтверждения – **сегменты D и d**: без проведения спирометрии достоверный диагноз ХОЗЛ невозможен, так как у 2/3 лиц с клиническими проявлениями и факторами риска ХОЗЛ обструкция может отсутствовать или быть обратимой (d).

Дифференциальная диагностика

ХОЗЛ необходимо дифференцировать с рядом заболеваний, имеющих сходные клинические симптомы. В табл. 3 представлена краткая характеристика ХОЗЛ и заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

Клиническая оценка пациента и классификация ХОЗЛ

В рекомендациях GOLD 2011 года предложена новая классификация ХОЗЛ, базирующаяся на измененном подходе к клинической оценке

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ХОЗЛ

Диагноз	Ведущие признаки
ХОЗЛ	Развивается после 40 лет. Симптомы медленно прогрессируют. Длительное предшествующее табакокурение или экспозиция других вредных факторов внешней среды. Появление одышки при физической нагрузке и ее неуклонное усиление. Необратимая прогрессирующая бронхиальная обструкция.
Бронхиальная астма	Начинается в молодом возрасте (часто в детстве). Симптомы варьируют ото дня ко дню. Симптомы наблюдаются преимущественно ночью и/или в ранние утренние часы. Часто имеют место аллергия, риниты, экзема, носовые полипы. Семейная БА в анамнезе. Обычно обратимая после применения бронходилататоров бронхиальная обструкция.
Застойная сердечная недостаточность	Часто в нижнебоковых отделах легких наблюдаются крепитация, субкрепитирующие и мелкопузырчатые хрипы. Рентгенография грудной клетки позволяет выявлять расширение, дилатацию сердца, признаки венозной гипертензии (застой в легких). Функциональные легочные тесты показывают объемную рестрикцию, а не обструкцию бронхов.
Бронхоэктазы	Обильное выделение гнойной мокроты, кровохарканье. КТ органов грудной клетки позволяет выявить бронхоэктазы.
Туберкулез	Учитывать высокую распространенность туберкулеза! Начинается в любом возрасте. Рентгенография грудной клетки демонстрирует легочный инфильтрат/плеврит/округлую тень и пр. Микробиологическое подтверждение.
Облитерирующий бронхиолит	Начало в молодом возрасте, в том числе у некурящих. Наличие ревматоидного артрита или воздействие токсических промышленных газов. КТ на выдохе позволяет выявить участки пониженной плотности.
Диффузный панбронхиолит	Наблюдается преимущественно в странах Азии. Большинство пациентов – мужчины (в том числе некурящие). У подавляющего большинства больных – хронические синуситы. Рентгенография грудной клетки или КТ высокого разрешения позволяют выявить диффузные малые центрилобулярные узловые затенения и гиперинфляцию.

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОЗЛ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

состояния больного. Так, оценка клинического статуса ХОЗЛ должна основываться: 1) на интенсивности симптомов; 2) прогнозировании риска осложнений; 3) тяжести спирометрических нарушений; 4) выявлении серьезных сопутствующих заболеваний и патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, остеопороз, тревожные и депрессивные расстройства, рак легкого, сахарный диабет, почечная недостаточность, хронические инфекции).

Принципиальным нововведением является отказ от концепции стадийности заболевания. Это связано с тем, что не у каждого пациента отмечается клинически значимое прогрессирование заболевания со временем, а также с

отсутствием строгой корреляции между возрастом и стадиями заболевания (например, в масштабном исследовании Jones P.W. с соавт. (2011) средний возраст пациентов на всех стадиях ХОЗЛ оказался одинаковым – около 65 лет) [5]. Наряду с этим вместо выделения стадий ХОЗЛ предлагается распределение больных по тяжести бронхиальной обструкции (см. выше табл. 2).

Клиническая характеристика больных ХОЗЛ, соответствующая указанным градациям тяжести обструкции, приведена в табл. 4.

Важным нововведением является подход к комбинированной оценке ХОЗЛ. Цель комбинированной оценки – определение тяжести заболевания и риска будущих осложнений (обострений и госпитализаций) для последующего выбора лечебной тактики. Алгоритм

оценки пациента в соответствии с новым подходом состоит из следующих шагов.

Оценить интенсивность симптомов. С этой целью рекомендуется использовать модифицированную шкалу одышки Медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – MMRC) (табл. 5) или простой опросник оценки ХОЗЛ – CAT (COPD Assessment Test) (рис. 2). Предпочтение следует отдавать применению опросника CAT, так как он более полно характеризует функциональный статус пациента; использовать оба показателя нецелесообразно.

Подсчет баллов в предложенных опросниках позволяет выделить категории пациентов («малосимптомный» и «значительно симптомный»), которые следует внести в клини-

Таблица 4. Клиническая характеристика ХОЗЛ с различной степенью обструкции (I-IV)

Степень/тяжесть обструкции	Клиническая характеристика
I – легкая $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ от должных величин	Можно (но не всегда) прицельно установить наличие хронического кашля и выделение мокроты. Больные обычно не имеют представления о наличии у них нарушений легочных функций
II – умеренная $50 \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$	Можно определить появление одышки на фоне физической нагрузки. Пациенты обычно обращаются за медпомощью в связи с обострением заболевания. Наличие повторных обострений влияет на качество жизни пациентов и требует соответственной тактики лечения. Вне обострений при спирометрии отчетливо преобладают обструктивные вентиляционные нарушения
III – тяжелая $30 \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$	Прогрессирование одышки существенно снижает качество жизни пациентов. Частые обострения могут представлять угрозу для жизни из-за развития острой легочной недостаточности, поэтому ХОЗЛ приобретает инвалидизирующее течение
IV – очень тяжелая $\text{ОФВ}_1 < 30$ (возможно и при $\text{ОФВ}_1 < 50\%$, если $\text{SaO}_2 < 90\%$)	Характеризуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией в сопровождении с признаками гипоксемии (т.е. $\text{SaO}_2 < 90\%$) и/или декомпенсированного ХЛС (т.е. проявлениями правожелудочковой НК)


Таблица 5. Модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета (MMRC)

Степень	Клиническая характеристика
0	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1 (легкая)	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2 (умеренная)	Одышка приводит к замедлению ходьбы по сравнению с другими людьми того же возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в обычном темпе по ровной поверхности
3 (тяжелая)	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние до 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4 (очень тяжелая)	Одышка делает невозможным выход за пределы квартиры или проявляется при одевании и раздевании



Ваше имя и фамилия:

Сегодняшняя дата:



Как протекает Ваше хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ)?
Пройдите оценочный тест по ХОЗЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОЗЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь в том, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

Пример: Я очень счастлив(а) 0 ☒ 1 2 3 4 5 Мне очень грустно

	0	1	2	3	4	5		БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Я постоянно кашляю	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
Я крепко сплю	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
У меня много энергии	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	У меня совсем нет энергии	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
							ОБЩИЙ БАЛЛ	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>

COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены. FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated 27th August 2010

ческий диагноз. Так, «значительно симптомными» считаются больные с уровнем одышки по шкале MMRC ≥ 2 баллов или те, которые по опроснику CAT имеют ≥ 10 баллов.

Оценить риск осложнений ХОЗЛ. Определить риск осложнений можно двумя путями. Во-первых, на основании спирометрической тяжести обструкции. Так, при I-II степени

тяжести (постбронходилатационный $ОФВ_1^* > 50\%$) предполагается невысокий риск осложнений, а при III-IV степени ($ОФВ_1^* < 50\%$) – высокий. Во-вторых, следует оценить количество перенесенных обострений за прошедший год. Наличие в течение 12 месяцев 2 и более обострений ХОЗЛ, потребовавших лечения, является достоверным предиктором частых обо-

стрений и госпитализаций в будущем. Таким образом, прогнозирование риска обострений у пациента с ХОЗЛ оценивается в зависимости от спирометрической тяжести или частоты перенесенных ранее обострений. Если эти два подхода у конкретного пациента оценивают риск неоднозначно, необходимо опираться на более высокую (тяжелую) оценку.

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Определить клиническую группу. На основании оценки выраженности симптомов и риска возможных осложнений следует определить, к какой клинической группе (А, В, С или D) относится пациент с ХОЗЛ. Схематично это представлено на рис. 2. Выделяются группа А – «Низкий риск, незначительные симптомы», группа В – «Низкий риск, значительные симптомы», группа С – «Высокий риск, незначительные симптомы» и группа D – «Высокий риск, значительные симптомы». Подавляющее большинство больных (80-90%) относятся к группам В и D, около 10% – к группе А и лишь несколько процентов – к группе С.

Формулирование диагноза

При формулировке диагноза ХОЗЛ должны быть указаны клиническая группа (А–D), тяжесть бронхиальной обструкции (I–IV), обострение или ремиссия заболевания, степень легочной недостаточности и наличие других осложнений заболевания. Указания на наличие хронического бронхита и/или эмфиземы – лишние и избыточные, потому что являются составными компонентами понятия ХОЗЛ.

Отдельного внимания при формулировке диагноза заслуживает характеристика таких проявлений поздних этапов ХОЗЛ, как легочная недостаточность, ХЛС, недостаточность кровообращения. Термин «легочная недостаточность» означает неспособность легких обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови в состоянии покоя и/или при умеренных физических нагрузках. Классификация ЛН, используемая в Украине, выделяет 3 степени [6]:

- **ЛН 1-й степени** – появляется одышка, которой раньше не было, во время привычной физической нагрузки (уровень привычной нагрузки индивидуален для каждого пациента и зависит от физического состояния и режима повседневной физической активности);

Риск	Тяжесть обструкции	4	C	D	≥ 2	Перенесенные обострения	РИСК
		3					
		2	A	B	< 2		
		1					
			CAT < 10 MMRC 0-1	CAT ≥ 10 MMRC ≥ 2			
			СИМПТОМЫ				

Группа	Описание	Спирометрическая тяжесть обструкции	Обострение за прошедший год	Одышка по MMRC	Функциональный статус по САТ
A	Низкий риск, незначительные симптомы	1–2 (ОФВ ₁ ≥ 50%)	≤ 1	0–1	< 10
B	Низкий риск, значительные симптомы	1–2 (ОФВ ₁ ≥ 50%)	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск, незначительные симптомы	3–4 (ОФВ ₁ ≥ 50%)	≥ 2	0–1	< 10
D	Высокий риск, значительные симптомы	3–4 (ОФВ ₁ ≥ 50%)	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Рисунок 2. Классификация и схема для определения клинической группы ХОЗЛ (А, В, С, D – в зависимости от выраженности симптомов и оценки риска возможных осложнений). При оценке риска у индивидуального пациента выбирается показатель, отражающий наибольший риск

- **ЛН 2-й степени** – одышка появляется при незначительной физической нагрузке (ходьба по ровной местности);

- **ЛН 3-й степени** – одышка беспокоит в состоянии покоя.

В качестве иллюстрации можно привести клиническую оценку пациента 57 лет, обратившегося за помощью в связи с усилением кашля и выделением мокроты, а также одышкой 3-й степени, у которого диагностирован ХОЗЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ<0,7, постбронходилатационное значение ОФВ₁* – 57%, 17 баллов по шкале САТ и за последние 12 месяцев он перенес 2 обострения, потребовавших госпитализации). Оценка симптомов по САТ относит его к «значительно симптомным» пациентам (группа В или D). Из-за высокой

частоты обострений в течение года пациент относится к группе более высокого риска – группе D. Таким образом, клинический диагноз у больного выглядит следующим образом: ХОЗЛ, бронхиальная обструкция 2-й степени, клиническая группа D, обострение, ЛН 2-й степени.

Описанный выше комбинированный подход к оценке больного ХОЗЛ лучше отражает многофакторность заболевания и позволяет индивидуализировать лечение в большей мере, чем использовавшаяся ранее однонаправленная оценка пациента преимущественно по степени спирометрических нарушений.

Список литературы находится в редакции



Преимущества комбинированных бронхолитических препаратов в лечении острого бронхообструктивного синдрома



Юренев Г.Л.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Обструкция бронхов – это нарушение их проходимости для воздуха вследствие уменьшения внутреннего просвета. Клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома (БОС) являются одышка или удушье, ощущение стеснения или заложенности в грудной клетке, «свистящее» дыхание, кашель (сухой или малопродуктивный, нередко приступообразный). Во время физикального осмотра при выраженной бронхиальной обструкции обращает на себя внимание удлинение фазы выдоха, участие в акте дыхания вспомогательных мышц, вынужденное положение пациента (с фиксацией плечевого пояса, что облегчает работу дыхательной мускулатуры). В тяжелых случаях заметны диффузный цианоз, набухание шейных вен, одутловатость лица. При аускультации легких определяется жесткое дыхание, выслушиваются сухие хрипы, тональность которых (свистящие, жужжащие, басовые и т.д.) зависит от калибра бронхов, вовлеченных в патологический процесс. Бронхообструктивный синдром часто осложняется синдромом гиперинфляции (повышенного вздутия) легких. В таких случаях при аускультации дыхание ослабленное, при перкуссии над легкими выявляется коробочный звук. Главным признаком БОС при спирометрии служит снижение скоростных показателей, среди которых наибольшее значение имеют объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁ индекс Тиффно (процентное отношение ОФВ₁ к жизненной емкости легких), пиковая скорость выдоха. Вторично снижаются и показатели легочных объемов, прежде всего форсированная жизненная емкость легких.

Бронхообструктивный синдром встречается при многих заболеваниях дыхательной системы, являясь либо их ведущим признаком, как, например, при бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземе легких (ЭЛ), обструктивном бронхите, либо одним из возможных (хотя и не всегда облигатных) проявлений. Такая ситуация может иметь место при бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, пневмонии, сар-

коидозе и туберкулезе легких (в том числе при посттуберкулезном пневмосклерозе), легочных микозах и паразитарных поражениях, карциноидном синдроме. Важно подчеркнуть, что БОС нередко развивается при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и осложняет острый бронхит. В ряде случаев БОС может быть сопутствующим клиническим фактором при пневмокониозах. Среди заболеваний, первоначально не связанных с поражением органов

дыхания, но при которых тем не менее может возникнуть БОС, следует отметить застойную сердечную недостаточность и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

В основе развития БОС могут лежать различные патогенетические механизмы как обратимого характера (бронхоспазм, воспалительный отек слизистой оболочки и подслизистого слоя бронхиальной стенки, гиперсекреция вязкой слизи и мукоцилиарная недостаточность), так и необратимого. Среди послед-

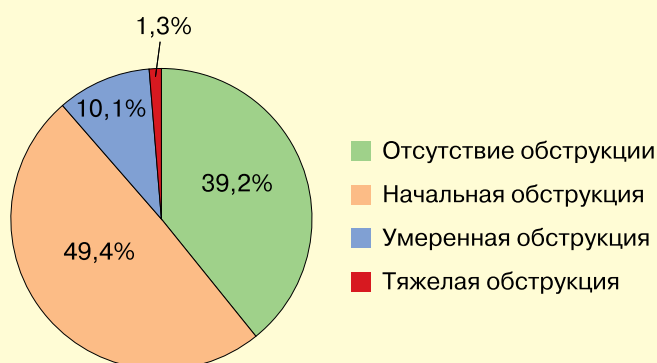


Рисунок 1. Обструктивные нарушения при остром бронхите (n = 589)

них следует отметить процессы ремоделирования бронхов, включая гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток, ангиогенез (появление новых сосудов в подслизистом слое), гипертрофию и гиперплазию слизистых желез, увеличение количества бокаловидных клеток со снижением числа клеток реснитчатого цилиндрического эпителия, разрастание соединительной ткани (перибронхиальный фиброз) с деформацией и облитерацией бронхиол. Важным необратимым механизмом обструкции при некоторых заболеваниях (ХОБЛ, ЭЛ, бронхиолиты) является экспираторный коллапс мелких бронхов («воздушная ловушка»). При слабости мембранозной части трахеи и главных бронхов развивается трахеобронхиальная дискинезия.

Практически при всех заболеваниях, протекающих с нарушением бронхиальной проходимости, в патогенезе БОС можно найти признаки многих из указанных механизмов, однако, как правило, один из них является ведущим. Так, известно, что при БА основной механизм обструкции – бронхоспазм (спастическое сокращение гладкой мускулатуры бронхов), при хроническом бронхите и ХОБЛ – воспалительный отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи, а при ЭЛ – экспираторный коллапс мелких бронхов.

Важное клиническое значение имеет тот факт, что на механизмы обратимой обструкции можно оказывать лечебное воздействие с использованием бронходилатиру-

ющих, муколитических и противовоспалительных препаратов, тогда как при необратимом сужении просвета бронхов стандартная медикаментозная терапия малоэффективна. Острая бронхиальная обструкция, как правило, является обратимой. Причинами острого БОС в практике врача чаще всего служат БА, обострение ХОБЛ, ОРВИ и острый бронхит (как самостоятельное заболевание или как осложнение ОРВИ).

При остром бронхите обструктивные нарушения выявляются довольно часто, по некоторым данным, более чем в 60% случаев, причем преобладают нарушения бронхиальной проходимости незначительной выраженности (рис. 1) [1-4]. Среди возбудителей ОРВИ, чаще всего вызывающих БОС, следует упомянуть респираторно-синцитиальный вирус (около половины всех случаев, особенно у детей), вирус парагриппа, реже – вирус гриппа и аденовирусы. Среди бактериальных возбудителей важную роль играет *Mycoplasma pneumoniae* [5].

Лечение БОС

При бронхиальной обструкции независимо от ее этиологии требуется назначение бронхорасширяющих средств, причем предпочтение отдается ингаляционному пути их введения. Преимуществами ингаляционной доставки лекарственных препаратов являются:

- поступление лекарственных веществ непосредственно в пораженный орган (бронхи);

- создание значительной концентрации препаратов в дыхательных путях;
- высокая скорость наступления эффекта;
- минимальное количество системных побочных эффектов;
- более широкое терапевтическое действие, чем у таблетированных форм.

Ингаляционное поступление лекарственных средств в организм обеспечивается с помощью дозированных аэрозольных или порошковых ингаляторов либо посредством небулайзеров. Характерной чертой последних является высокое содержание (более 80%) частиц оптимального размера (от 0,5 до 5,0 мкм) для проникновения в мелкие бронхи, что позволяет быстро купировать бронхиальную обструкцию.

В плане бронхорасширяющего воздействия арсенал врача представлен средствами трех фармакологических групп: β_2 -агонистами, антихолинергическими препаратами (АХП) и метилксантинами. Несмотря на различия в механизмах действия, эффект всех бронходилататоров направлен на устранение спазма гладкой мускулатуры бронхов и облегчение поступления воздуха в легкие.

В каждой группе бронхолитиков есть препараты как короткого, так и длительного действия. Короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) являются сальбутамол и фенотерол (Беротек Н). Длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) – салметерол и формотерол. Антихолинергические препараты короткого действия – ипратропия бромид (Атровент), длительного действия – тиотропия бромид (Спирива). Метилксантиновым производным короткого действия является эуфиллин. Теофиллиновые препараты длительного действия – теопэк, теотард.

Важно отметить, что все препараты длительного действия используются для базисной терапии хронических бронхообструктивных заболеваний и значительно



реже применяются для лечения острого БОС. В ряде случаев они даже противопоказаны из соображений лекарственной безопасности (при потребности пациентов с выраженной обструкцией в частом использовании бронходилататоров назначение препаратов длительного действия сопряжено с повышенным риском побочных эффектов, иногда тяжелых, связанных с передозировкой).

Метилксантины

Представители данной группы не являются средствами первого выбора для купирования приступов удушья [6, 7]. Положительные и отрицательные стороны этого класса препаратов представлены в табл. 1.

β_2 -агонисты короткого действия

Сальбутамол (вентолин, саламол и др.) и фенотерол (Беротек) действуют быстро и эффективно. Связываясь со своими специфическими рецепторами, расположенными в цитоплазматических мембранах гладкомышечных, тучных и других клеток, они стимулируют образование цАМФ из молекулы аденозинтрифосфата, что в даль-

нейшем способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, обеспечивая тем самым их расширение. Короткодействующие β_2 -агонисты усиливают мукоцилиарный клиренс, способствуют снижению сосудистой проницаемости и ограничивают высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Эти препараты обеспечивают быстрое купирование симптомов бронхиальной обструкции (начало действия через 1-3 мин). Аэрозольные ингаляторы, как сальбутамол, так и фенотерол, содержат по 100 мкг действующего вещества в одной дозе препарата (пациенты не должны принимать более 8 доз в сутки любого из них). К сожалению, КДБА не лишены и целого ряда побочных действий, особенно при превышении большим рекомендуемых дозировок. Так, при приеме этих лекарственных средств характерны кардиотоксические эффекты (тахикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT, которое может быть предвестником внезапной смерти у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, повышение систолического артериального давления), тремор скелетной мускулатуры, нервоз-

ность, бессонница, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, гипергликемия, гипокалиемия, кратковременная гипоксемия (за счет ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений). В пожилом возрасте происходит снижение плотности β -адренорецепторов (т.е. их общего количества). При длительном применении β_2 -агонистов развивается снижение их чувствительности (тахифилаксия). Оба этих фактора могут провоцировать пациентов на бесконтрольное применение данных препаратов, что еще более увеличивает риск негативных последствий терапии. Важно подчеркнуть, что при значительной передозировке β_2 -агонистов они преодолевают свою селективность и начинают связываться с β_1 -рецепторами сердца, чем во многом обусловлен их кардиотоксический эффект [8-10].

Антихолинергические препараты короткого действия

Ипратропия бромид ингибирует М-холинорецепторы бронхов. За счет снижения холинергического тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей происходит их расширение. К полезным свойствам АХП следует отнести также их способность блокировать рефлекторный бронхоспазм в ответ на вдыхание пациентом холодного воздуха и раздражающих веществ, уменьшать секрецию бронхиальной слизи без угнетения мукоцилиарного клиренса. Холинолитики в целом безопаснее β_2 -агонистов, поскольку они не обладают столь выраженным кардиотоксическим, в том числе аритмогенным, действием. При их применении отсутствуют возрастное снижение чувствительности холинорецепторов и тахифилаксия. В связи с этим у АХП нет дозозависимого влияния на смертность пожилых пациентов. Их использование не вызывает развития гипергликемии, гипокалиемии и временной гипоксемии. К недостаткам АХП следует отнести сравнительно медленное начало действия (в тече-

Таблица 1. Преимущества и недостатки использования метилксантинов

Положительные факторы	Негативные факторы
<ul style="list-style-type: none"> ■ Бронхолитический эффект имеет особый механизм действия, отличный от механизмов β_2агонистов и АХП (теофиллины ингибируют фосфодиэстеразу – фермент, разрушающий циклический аденозинмонофосфат (цАМФ); накопление цАМФ опосредует расслабление гладкой мускулатуры бронхов) ■ Полезные небронхолитические эффекты: <ul style="list-style-type: none"> – улучшение сокращения диафрагмы – усиление мукоцилиарного клиренса – положительное инотропное действие – умеренное диуретическое действие – снижение легочного сосудистого сопротивления – стимуляция центральной нервной системы – стимуляция дыхательного центра 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Являются относительно слабыми бронхолитиками ■ Потенциально токсичны (побочные эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем) ■ Обладают малой терапевтической широтой (эффективная доза близка к токсической) ■ Невозможно использовать ингаляционно ■ Способны взаимодействовать со многими препаратами ■ Обладают слабым клиренсом у больных с патологией печени и хроническим легочным сердцем

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

ние 30 мин). Побочные эффекты (сухость и горький вкус во рту) встречаются нечасто. Аэрозольные ингаляторы Атровент Н содержат 20 мкг действующего вещества в одной дозе. Максимальное количество ингаляций в сутки – 12. Антихолинергические препараты являются препаратами выбора при бронхоспазме, развившемся на фоне приема β -блокаторов.

При бронхиальной астме АХП могут служить альтернативой КДБА в случаях их неэффективности, плохой переносимости или развития существенных побочных эффектов вследствие их применения. Другими показаниями к назначению АХП являются признаки ваготонии у пациента (бледность кожи, бронхорея, потливость, гиперсаливация, преимущественно проксимальная обструкция, брадикардия, гипотония, хорошая реакция на АХП), ночная БА (частая, хотя и не единственная причина этого – повышенный тонус блуждающего нерва). Холинолитики показаны также в случае обострения БА на фоне ОРВИ, поскольку вирусные инфекции вызывают холинергический дисбаланс, повреждая M_2 -холинорецепторы, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят выработку ацетилхолина по мере его накопления в пресинаптической зоне.

Комбинации бронхолитиков

В клинической практике довольно часто возникают ситуации, когда одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения желаемого результата и возникает потребность в одновременном назначении нескольких бронхолитиков, обладающих разными механизмами действия и имеющих различные точки приложения. При сочетанном использовании лекарственных средств следует учитывать возможность взаимного усиления не только полезных фармакологических свойств, но также и нежелательных эффектов терапии. В частности, при одновременном назначении β_2 -агонистов и метилксантинов возможно потенцирование их кардиотоксического воздействия. Кроме того, как было указано выше, при лечении БОС предпочтение отдается ингаляционной терапии, что невозможно для теофиллинов. Поэтому наиболее оправданной, эффективной и безопасной является комбинация β_2 -агонистов с АХП. При таком сочетании улучшение функции легких и снижение риска госпитализации выражены в большей мере, чем при использовании каждого компонента по отдельности. Взаимно потенцирующий эффект данных бронхолитиков в отношении функции легких

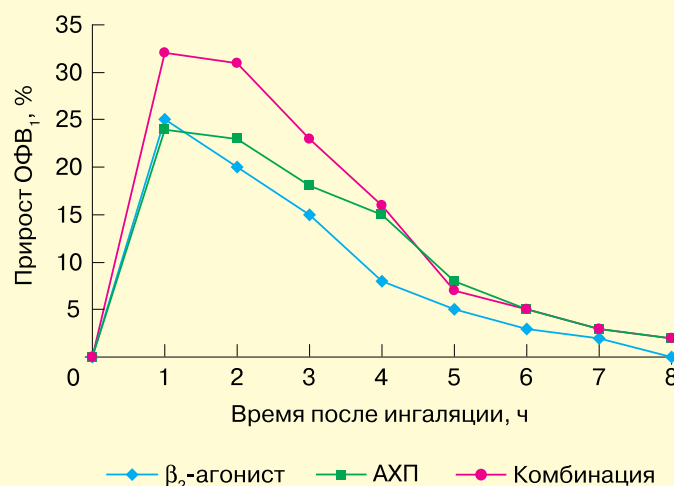


Рисунок 2. Взаимно потенцирующий эффект бронхолитиков в отношении функции легких

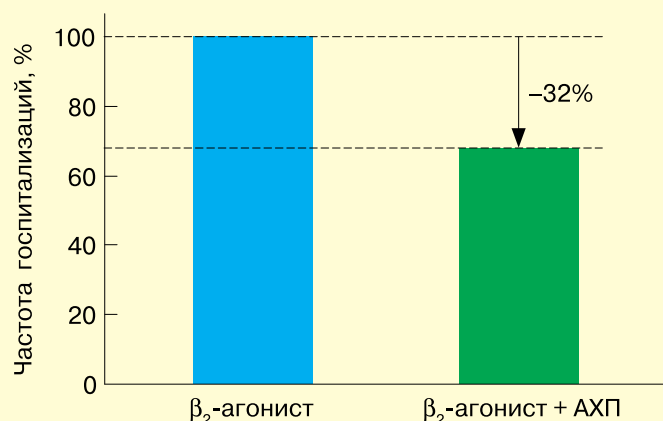


Рисунок 3. Снижение риска госпитализации при использовании комбинации бронхолитиков

был продемонстрирован во многих исследованиях (рис. 2) [11]. В крупном мета-анализе (32 рандомизированных клинических исследования, включавших в общей сложности 3611 больных с обострением БА) было убедительно показано, что по сравнению с монотерапией КДБА при совместном использовании этих препаратов с АХП отмечается более высокий прирост функции легких – на 0,44 л по ОФВ₁ и снижение риска госпитализации на 32% (рис. 3) [12]. При этом было установлено, что чем сильнее у пациента выражена бронхиальная обструкция, тем выгоднее с клинической точки зрения назначать комбинацию КДБА с АХП.

Следует отметить, что плотность как адренорецепторов, так и холинорецепторов неоднородна на всем протяжении бронхиального дерева. Известно, что β_2 -адренорецепторы локализованы преимущественно в дистальных дыхательных путях, в периферических отделах легких (90% всех адренорецепторов находятся в альвеолах), тогда как холинорецепторы расположены в основном в проксимальных отделах (в крупных бронхах). Таким образом, назначая совместно КДБА и АХП, мы не только влияем на два независимых компонента бронхоконстрикции (симпатический и парасимпатический), но



также действуем и на различные отделы дыхательных путей (проксимальные и дистальные).

Широко используемым комбинированным ингаляционным бронхолитиком является Беродуал Н. Его выраженный бронходилатирующий эффект обусловлен действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромидов. Причем Беродуал Н содержит практически столько же ипратропия, сколько и Атровент Н (21 мкг в одной дозе), тогда как доза фенотерола в комбинированном препарате вдвое меньше, чем в Беротеке Н (50 мкг вместо 100 мкг). Такой состав дает Беродуалу Н неоспоримые преимущества. Оба его компонента удачно дополняют друг друга (табл. 2).

Скорость наступления эффекта у Беродуала Н за счет присутствия фенотерола столь же высокая, как и у КДБА, а продолжительность действия благодаря ипратропию может быть даже больше. Наличие ипратропия в составе Беродуала Н позволяет в значительной мере преодолеть тахифилаксию при длительном приеме препарата. После ингаляции препарата терапевтический эффект отмечается через 3-5 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается до 6-8 ч. Максимально в сутки можно выполнять 8 ингаляций дозированного аэрозоля. Вдвое меньшая дозировка β_2 -агониста по сравнению с монопрепаратами

Таблица 2. Свойства компонентов препарата Беродуал Н

Свойства	КДБА фенотерол (50 мкг)	АХП ипратропия бромид (21 мкг)
Начало действия, мин	1-3	30
Продолжительность эффекта, ч	4-6	4-8
Гиперсекреция	Активация мукоцилиарного клиренса	Уменьшение выработки слизи
Тахифилаксия	Характерна	Отсутствует

КДБА способствует существенному снижению риска нежелательных явлений и оставляет резервные возможности для усиления терапии. В частности, как Беродуал, так и Беротек выпускаются также в виде капель для небулайзерной терапии. При этом максимально разрешенная разовая доза Беродуала (80 капель) в 2 раза выше, чем для «чистого» β_2 -агониста Беротека. При использовании Беродуала отмечается низкая вероятность фатальных кардиотоксических осложнений, в том числе у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пожилых пациентов и детей. Удобное применение (два бронхолитика в одном ингаляторе), а также экономическая выгода (стоимость комбинированного препарата ниже, чем суммарная стоимость двух отдельных лекарственных средств) существенно повышают комплаентность больных и их приверженность лечению.

Заключение

На наш взгляд, Беродуал является несомненным лидером среди лекарственных средств для купирования острого БОС, в том числе развивающегося у больных БА, ХОБЛ, а также во многих других клинических ситуациях. Для лечения обструкции, развившейся на фоне ОРВИ (как в случае острого бронхита, так и при обострении БА), использование Беродуала особенно желательно, поскольку он устраняет нарушения парасимпатической регуляции, возникающие вследствие дисфункции М-холинорецепторов. В формировании БОС могут принимать участие два отдела вегетативной нервной системы: симпатический и парасимпатический. Применение Беродуала перекрывает оба возможных патогенетических звена, повышая уверенность в успехе терапии. Являясь высокоэффективным и безопасным лекарственным средством, Беродуал показан для профилактики и симптоматического лечения заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся обратимой обструкцией, в том числе в большинстве случаев острого БОС.

Список литературы

1. Smucny J.J. et al. // J. Fam. Pract. 2001. V. 50. № 11. P 945.
2. Aagaard E., Gonzales R. // Infect. Dis. Clin. North Am. 2004. V. 18. № 4. P. 919.
3. Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. № 20. P. 2125.
4. Mannino D.M. et al. // MMWR Surveill. Summ. 2005. V. 51. P 1.
5. Савельев Б.П. и др. // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001. № 5. С. 121.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М., 2009.
8. Spadari-Bratfisch R.C., dos Santos I.N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1148. P 377.
9. Prevost A. et al. // Arzneimittelforschung. 1997. V. 47. № 1. P 39.
10. Sturney S., Suntharalingam J. // Clin. Med. 2012. V. 12. № 2. P 181.
11. Rodrigo G.J., Rodrigo C. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 6. P 1862.
12. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. // Thorax. 2005. V. 60. № 9. P. 740.

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 3/2012

BER.KZ.2013.13

Результаты исследования РОЕТ и их клиническое значение в практике врача



Яшина Л.А.

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Обострения ХОБЛ могут развиваться на всех стадиях ХОБЛ. Они оказывают негативное влияние на течение и исход заболевания: ускоряют снижение функции легких; требуют длительного времени для восстановления состояния пациента и качества его жизни до уровня, наблюдавшегося до обострения (у многих больных такое восстановление так и не происходит); снижают физическую активность; повышают риск смерти. Кроме того, обострения ХОБЛ значительно увеличивают нагрузку на систему здравоохранения.

Профилактика обострений подразумевает не только проведение мероприятий, направленных на предупреждение респираторных инфекций (например, вакцинации), но и регулярную базисную терапию, которая позволяет значительно снизить риск инфекционных и неинфекционных обострений.

Все ли препараты для базисной терапии ХОБЛ эффективны в отношении снижения риска обострений этого заболевания? В исследовании UPLIFT[®] было показано, что холинолитик длительного действия тиотропий снижает риск развития обострений на 14% по сравнению с группой контроля, в которой пациенты применяли не только плацебо, но и другие препараты для базисного лечения ХОБЛ, включая β_2 -агонисты длительного действия и ИКС. При этом разница между группами контроля и тиотропия оказалась статистически высокодостоверной ($p < 0,001$). Такой же результат получен в отношении обострений, требующих госпитализации (ОР 0,86; $p = 0,002$). Спо-

собность тиотропия снижать риск обострений, в том числе требующих госпитализации, была подтверждена в мета-анализе D. Halpin et al. (2009), включавшем 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности этого бронхолитика.

Однако во всех исследованиях, которые обладали достаточной статистической мощностью для оценки влияния терапии на риск обострений, тиотропий сравнивали с плацебо.

Исследование РОЕТ-COPD[®] (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD), результаты которого опубликованы совсем недавно, стало первым прямым сравнительным клиническим испытанием, специально разработанным для сравнения тиотропия и салметерола (одного из β_2 -агонистов длительного действия) по их влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов со II-IV стадией ХОБЛ. Время до первого обострения ХОБЛ в этом исследовании было первичной конечной точкой.

РОЕТ-COPD[®] – широкомасштабное 12-месячное рандомизированное двойное слепое с двойной маскировкой исследование в параллельных группах, в котором принимали участие 7384 пациента, получавших лечение в 725 медицинских центрах из 25 стран мира.

После двухнедельного вводного периода пациентов рандомизировали в две группы. Первая группа получала тиотропий 18 мкг один раз в сутки через доставочное устройство HandiHaler[®] (препарат Спирива, «Берингер Ингельхайм») и плацебо 2 раза в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). Вторая группа принимала салметерол 50 мкг 2 раз в сутки через ДАИ и плацебо однократно через HandiHaler[®]. В период двойного слепого лечения пациентам разрешали принимать любые препараты для базисной терапии ХОБЛ за исключением других антихолинергических средств и β_2 -агонистов длительного действия. Двойное слепое лечение длилось 360 дней, после чего был предусмотрен 30-дневный период последующего наблюдения



для оценки статуса выживания.

Риск досрочного прекращения лечения, в первую очередь в связи с развитием нежелательных явлений или недостаточной эффективностью, оказался на 12% ниже в группе тиотропия ($p=0,02$).

Результаты исследования РОЕТ-COPD* показали, что тиотропий может значительно продлевать время до первого обострения ХОБЛ. Этот показатель в группе тиотропия составил 187 дней, что было на 42 дня больше, чем в группе салметерола (145 дней). Таким образом, снижение риска развития первого обострения в течение 12-месячного наблюдения с помощью тиотропия составило 17% и было статистически высокодостоверным ($p<0,001$). Тиотропий также значительно уменьшал риск развития тяжелых обострений, потребовавших госпитализации, – на 28 % по сравнению с салметеролом ($p<0,001$).

Частота обострений составила 0,64 случая на одного пациента в год в группе тиотропия и 0,72 в группе салметерола, что соответствует снижению риска на 11% с помощью тиотропия ($p=0,002$). При этом достоверно сокращалась частота среднетяжелых обострений на 7% (0,54 vs 0,59; $p=0,048$) и тяжелых на 27% (0,09 vs 0,13; $p<0,001$). Более подробный анализ показал, что тиотропий обеспечивал уменьшение частоты обострений, требующих лечения системными кортикостероидами, на 18% (0,33 vs 0,41; $p<0,001$), антибиотиками – на 10% (0,53 vs 0,59; $p=0,004$), системными кортикостероидами и антибиотиками – на 20% (0,23 vs 0,28; $p<0,001$).

Субанализ результатов исследования позволил установить, что преимущество тиотропия перед салметеролом в отношении снижения риска обострений наблюдается во всех подгруппах больных – разного возраста и пола, с разным статусом курения (курильщик или бывший курильщик), тяжестью ХОБЛ (стадией по классификации GOLD), индексом массы тела (с



кахексией или нормальной массой тела), применявших или не применявших ИКС до начала исследования. Отмечена тенденция к более высокой эффективности тиотропия у лиц с очень тяжелым течением ХОБЛ по сравнению с пациентами с более ранними стадиями заболевания, а также у лиц с дефицитом массы тела ($\text{ИМТ}<20 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с больными с нормальным или повышенным ИМТ.

Более того, исследование РОЕТ-COPD* показало, что в группе тиотропия отмена ИКС у пациентов, которые получали эти препараты исходно, не привела к повышению риска обострений. Так, частота обострений у пациентов, которые прекратили принимать ИКС, составила 0,67 эпизода на одного пациента в год, а у тех, кто продолжил их применение в ходе исследования, – 0,78. В группе салметерола эти показатели составили соответственно 0,86 и 0,81 эпизода на одного пациента в год. Возможным объяснением этого наблюдения может быть наличие у тиотропия противовоспалительных свойств.

Что касается безопасности терапии, то частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах лечения – 14,7% в группе тиотропия и 16,5% в группе салметерола. Наиболее

частыми из них были обострения ХОБЛ, которые отмечены у 7,3 и 9,1% пациентов соответственно. В ходе исследования было зафиксировано 180 случаев пневмонии, из которых 158 (87,8%) были подтверждены рентгенологически (70 в группе тиотропия и 88 в группе салметерола). Как минимум один рентгенологически подтвержденный эпизод пневмонии был зарегистрирован у большего количества пациентов в когорте пациентов, получавших в период двойного слепого лечения сопутствующую терапию ИКС (в течение >1 дня), по сравнению с теми, кто не принимал ИКС (2,7 vs 1,5%). Таким образом, сопутствующая терапия ИКС повышала риск пневмонии.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести и наличием обострений в анамнезе тиотропий был более эффективен, чем салметерол, в отношении всех связанных с обострениями конечных точек, которые оценивались в данном исследовании, и во всех основных подгруппах пациентов. Результаты этого масштабного клинического испытания предоставили данные, на основании которых можно сделать выбор бронхолитика длительного действия для поддерживающей терапии ХОБЛ.

Впервые опубликовано: Український пульмонологічний журнал, 2/2011

Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии



Астафьева Н.Г.¹, Кобзев Д.Ю.²

¹ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, г. Саратов

²Leeds Trinity University College, UK

Главной особенностью современного рынка медицинских услуг является их разнообразие. Выбор наиболее адекватной терапии для каждого пациента связан с научно обоснованными методами медицинской практики, соответствующими принципам доказательной медицины, которая требует строгого подтверждения эффективности и безопасности тех или иных методов лечения, профилактики или диагностики путем методологически корректно выполненных рандомизированных контролируемых испытаний – двойных слепых с плацебо-контролем [1, 2]. Любые другие методы, не получившие такого методологического подтверждения эффективности, рассматриваются как нерелевантные и неэффективные, вне зависимости от их кажущейся эффективности в открытых исследованиях, когда некоторые участники исследования знают, какое именно воздействие получает пациент. Такой подход является основным в западной медицине. Однако практически у каждого народа мира, в каждой стране существуют свои традиции использования дополняющих и нетрадиционных практик (комплементарная и альтернативная медицина), и пациент может выбирать те методы, которые считает наиболее приемлемыми и которым в наибольшей степени доверяет в соответствии с этнокультурными и духовными традициями [3].

Комплементарная или дополняющая медицина/терапия – это широкое поле деятельности, объединяющее все те направления вспомогательной лечебной практики, которые выходят за рамки т.н. официальной (аллопатической) медицины и соответствующих протоколов лечения. Во многих западных странах отдельные ветви комплементарной медицины регулируются государством, и они, как правило, не включают лженаучные направления (например, шарлатанство).

Региональные и международные организации все чаще признают важность эффективного взаимодействия научной и комплементарной медицины, особенно в

развивающихся странах, что позволяет охватить медицинской помощью большее число пациентов.

Терминология

Современная медицинская практика требует от врача, чтобы диагностика, лечение, профилактика заболеваний осуществлялись на основе надежной, научной информации. К настоящему времени международное сообщество врачей еще не пришло к единому определению понятия научно обоснованной медицины, также как нет и единого мнения о том, как правильно применять принципы и методы научно обоснованного подхода в ежедневной медицинской практике [3–5]. Для обозначения научно

обоснованной, практической медицины используются термины «конвенциональная медицина», «классическая медицина», «официальная медицина» (эти синонимы будут использованы в контексте данной публикации). В рамках конвенциональной медицины широко используется стандартная практика – совокупность методов диагностики и лечения, применяемая известными врачами конкретных специальностей. Врачи могут предпочитать какие-либо диагностические и терапевтические подходы, в то же время признавая существование приемлемых методов.

Приемлемые методы основаны на современных знаниях (в нашем случае в области иммунологии-

аллергологии) или не противоречат им. Кроме того, они прошли проверку временем, достаточный период использования и проведения научно обоснованных клинических испытаний подтвердил их эффективность и безопасность. В результате научных исследований или случайного наблюдения могут появляться новые методы, которые можно отнести к экспериментальным процедурам. Термин «экспериментальный» можно отнести к тем методам диагностики и лечения, которые проходят клинические испытания на лицах, информированных об экспериментальном характере процедуры, ее потенциальных рисках и пользе (все они подразумевают обязательное получение информированного согласия) [6].

Научно обоснованная медицинская практика – это попытка изменить сложившуюся в течение веков систему авторитарных отношений в медицине и не ставить в основу принятия решений укоренившуюся традицию или мнение авторитета. Точка зрения экспертов часто разноречива. Иногда суждение, однажды высказанное авторитетным экспертом, кочует из одного руководства в другое, несмотря на очевидные противоречащие факты. Известно, что многие, даже существующие длительное время, медицинские традиции и «общепризнанные методы» до сих пор не были подвергнуты адекватной научной проверке. Постепенно в медицине возникали идеи, повышающие ее эффективность, – например, «золотой стандарт терапии» и «препарат выбора».

Не отрицая полностью огромной важности личного опыта и значительного вклада исследователей в решение той или иной проблемы, научно обоснованная медицинская практика ориентирована на следующие положения:

- В большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности.

- Вероятность исхода для отдельного больного наилучшим образом оценивается на основании прошлого опыта наблюдений за группами подобных больных.

- Клинические наблюдения предполагают возможность предвзятости и систематических ошибок, поскольку сделаны они экспериментатором-врачом на объекте наблюдения – человеке.

- Любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности. Поэтому, чтобы избежать заблуждений, клиницисты должны полагаться на наблюдения, основанные на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения предвзятости и оценку роли случайности.

Важным этапом эволюции и совершенствования научно обоснованной медицинской практики стало развитие доказательной медицины (evidence-based medicine, англ. – медицина, основанная на доказательствах). Доказательная медицина (ДМ) это такой подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах больных [2, 7].

Голос здравого смысла заставляет специалистов прислушиваться к доказательной медицине, которая говорит о том, что нужно применять только те методы, эффективность которых научно доказана, а те, эффективность которых неизвестна, научно не доказана, применять не надо. Но огромная армия пациентов обращается за теми методами диагностики и лечения, которые предлагает неконвенциональная медицина. Неконвенциональная медицина – условное понятие, объединяющее способы

диагностики, предупреждения и лечения болезней человека, которые по тем или иным причинам не получили всеобщего признания у врачей. Основной причиной этого обычно является отсутствие четких правил, большая доля субъективности в выборе и применении данных методов, плохая воспроизводимость результатов в руках разных специалистов и, вследствие этого, сложности в проведении объективных испытаний их эффективности и широкого внедрения в клиническую практику. Существуют определенные трудности и разночтения в терминологии и описании диагностических и терапевтических воздействий в сфере неконвенциональной медицины: народная, традиционная, комплементарная, или дополнительная, альтернативная [3, 8].

Народная медицина представляет собой общий итог накопленных знаний, верований и навыков, основанных на теории, убеждениях и опыте коренных народов и представителей различных культур, независимо от того, можем мы их объяснить или нет, которые используются для поддержания здоровья, а также для профилактики, диагностики и улучшения состояния при физических и психических расстройствах.

В соответствии с позицией ВОЗ [3], традиционная медицина – это комплексный термин, который относится как к системам народной медицины, таким как традиционная китайская медицина, индийская аюрведа, арабская медицина унани, так и к различным формам медицины коренных народов.

Наряду с термином «народная медицина» в ряде стран для определения широкого набора существующих видов практики в сфере здравоохранения, которые не являются частью собственных традиций страны и не включены в основную систему медико-санитарной помощи, используются термины «комплементарная (дополнительная) и альтернативная медицина».

Комплементарная медицина (Complementary medicine) – все

виды неконвенциональной медицины, используемые в целях здравоохранения совместно с конвенциональной медициной. По предложению Кокрановского сообщества, комплементарная медицина (КМ) – это диагностика, лечение и/или профилактика, которые дополняют конвенциональную (официальную) медицину, способствуя общим целям сохранения здоровья и удовлетворению спроса, не предоставляемого официальной медициной, или за счет диверсификации официальных рамок медицины. Комплементарная медицина включает в себя по большей части те направления и практики, которые описаны и исследованы, имеют наработанный практический опыт и традиции, а их действенность подтверждена соответствующей клинической практикой [9].

Комплементарная медицина зачастую практикуется и изучается совместно с альтернативной медициной. На Западе широко распространен [10–12] термин «комплементарная и альтернативная медицина» – КАМ (англ. Complementary and Alternative Medicine, CAM), применяемый для всех видов терапии, не принадлежащих к конвенциональной медицине [13]. Однако понятие «комплементарная медицина» отличается от альтернативной. В то время как комплементарная медицина используется совместно с конвенциональной медициной, альтернативная медицина – вместо конвенциональной. Таким образом, в настоящее время происходит определенное разграничение между терминами «комплементарный» и «альтернативный». Альтернативная медицина – методы, противостоящие официальной медицине (нередко антинаучные, используемые вместо медицинских средств). Альтернативная медицина – это когда что-то применяется вместо научно обоснованного вмешательства (кроме термина «альтернативная медицина» иногда используют термин «параллельная», «нетрадиционная»).

Востребованность услуг неконвенциональной медицины

Несмотря на успехи конвенциональной медицины интерес к народной, комплементарной, альтернативной медицине не только не уменьшается, но и растет. Так, в США 42% пациентов обращаются за услугами неконвенциональной медицины, 70% населения в Канаде хотя бы один раз прибегали к использованию таких методов, в Великобритании – 20%. Процентный показатель для населения, обращающегося за услугами КАМ, достигает 75% во Франции, 48% в Австралии, 38% в Бельгии. В Африке, где до 80% населения используют народную медицину для удовлетворения своих медико-санитарных потребностей, идет интенсивный процесс институционализации комплементарной и альтернативной медицины. Народная медицина в экономически неразвитых странах является наиболее доступным видом помощи и поэтому широко востребованным [3, 14–16].

В основе мотивации обращения пациентов, живущих в индустриально развитых странах, к народной, комплементарной, альтернативной медицине лежит множество других осознаваемых и неосознаваемых потребностей. Для некоторых выбор определяется недовольством системой здравоохранения. Так, в России, по данным «Левада-Центра» и ВЦИОМ, более 90% опрошенного в конце 2011 года населения недовольны системой здравоохранения. Для других – выбор определяется чисто экономическими соображениями (услуги народной медицины часто более дешевы). В ряде случаев определенную роль играет «географическая близость», доступность. Многие относятся к официальной медицине с некоторым страхом, испытывают неуверенность при встрече с врачом, а в условиях доминирующих патерналистских отношений пытаются избегать авторитарного давления врача. Пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями испытывают разочарование в связи

с отсутствием выздоровления или заметного улучшения состояния здоровья и т.п. Открытое обсуждение этих проблем между врачом и пациентом может иметь терапевтический эффект, а иногда быть достаточным само по себе. Пациенты могут испытывать неприемлемые побочные эффекты назначенного представителем официальной медицины лечения или столкнуться с трудностями адаптации к своей болезни. Непонимание или незнание ожиданий, тревог и надежд пациента обычным практикующим врачом, дефицит времени, отведенного для приема, невозможность обсуждения личных проблем при контакте врача с пациентом неизбежно способствуют оттоку пациентов в сферу неконвенциональной медицины. Существенное влияние на этот процесс и качество помощи оказывает отсутствие у врача, работающего в сфере конвенциональной медицины, информации о КАМ. Совет врача, который терпеливо выслушивает пациента и поддерживает его выбор, скорее сведет возможный риск к минимуму, чем рекомендации врача, в принципе не принимающего и отклоняющего комплементарную медицину. Более вероятно, что первая стратегия поощрит пациента использовать нетрадиционные методы как дополнение, а не как альтернативу медицине, основанной на доказательствах.

Анализ обращений больных аллергическими и иммуноопосредованными заболеваниями в Саратовской области к услугам неконвенциональной медицины показал, что 27% больных обращаются за помощью в храм; к услугам знахарей и народных целителей прибегает 16%; пользуются услугами экстрасенсов – 9%; гомеопатии – 4%, другими формами – 6%. При этом в России у 95% народных целителей отсутствует медицинское образование, а более 40% из них нуждаются в лечении психических отклонений [17]. Озабоченность по поводу безопасности, качества, выдачи лицензий тому, кто предоставляет такую помощь, заставляют



искать доказательства эффективности продуктов и курсов народной медицины и КАМ.

Необоснованное использование альтернативной медицины практиками и потребителями

По мере развития научной медицины не утратила своего значения псевдонаучная, псевдомедицинская деятельность, направленная на получение выгоды от вводимых в заблуждение людей – шарлатанство, знахарство, мошенничество. Это связано с агрессивной рекламой таких подходов, а также тем, что определенная часть населения в результате собственной интеллектуальной ограниченности, недостаточной информированности, качественно низкого начального и специального образования не может получить и воспринять фундаментальные базовые научные знания. Поэтому они легко откликаются на предложения о снятии «порчи», «очищение кармы», «открытие чакр», улучшение «ауры» и т.д. Формы и проявления псевдонаучных практик в сфере диагностики и лечения могут быть самыми разными в зависимости от бытовых, национальных традиций, уровня культуры и других условий.

Сфера диагностики

В последнее время растет число коммерческих предложений по использованию спорных методов при диагностике аллергических заболеваний. Имея внешние признаки теста, эти диагностические методы не согласуются с современными знаниями по патофизиологии аллергии, научные доказательства их использования при любых (как аллергических, так и неаллергических) заболеваниях отсутствуют. Оценка таких тестов в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ДСПКИ) приводит к результатам, сопоставимым с плацебо. В качестве примера «диагностических» процедур, которые не базируются на научном фундаменте, не прошли надлежащим образом контролируемых клинических испытаний и поэтому неприемлемы в аллергологии-иммунологии [6], можно назвать цитотоксический тест, провокацию-нейтрализацию, прикладную кинезиологию, Vega Testing – определение электромагнитных полей, создаваемых испытуемым, анализ волос (Hair Analysis), электродермальную диагностику, гемосканирование «живой капли крови». Два последних «модных» метода особенно активно рекламируются. Суть метода электродермальной

диагностики связана с измерением электрического сопротивления кожи до и после воздействия аллергена. При этом аллерген в контейнере ставят на включенную в электрическую цепь металлическую чашку, соединяющую больного и гальванометр. Сторонники этой странной процедуры используют для ее проведения кожные точки при акупунктуре. Исполнители этой процедуры гарантируют нереальные результаты:

- «Проверить на совместимость с организмом пациента назначенных медикаментов, а также выявить аллергены, продукты питания, косметику, украшения и пр., оказывающие негативное влияние на организм пациента.
- Определить не только совместимость, но и персональную дозировку.
- Тестирование лекарственных средств проводится в специальном контейнере, т.е. без приема внутрь организма».

Однако реальные возможности теста стремятся к нулевому значению. Процедура не имеет рациональной физиологической основы. Специальные исследования, подтверждающие достоверность теста, в широких масштабах не проводились, а при сравнитель-

ных исследованиях у пациентов с пыльцевой аллергией в Саратове отсутствовала корреляция результатов электропунктурной диагностики с анамнезом и положительными кожными пробами. Предположения о том, что воздействие аллергена может осуществляться через зажатый в руке контейнер, не выдерживают никакой критики.

Еще более фантастические рекламные обещания предлагаются при проведении гемосканирования (исследование «живой капли крови» с увеличением 1500). Как следует из рекламных предложений (далее текст цитируется без изменения стилистики): «Гемосканирование крови – это метод тестирования всех систем организма посредством сканирования живой капиллярной капли крови (из пальца). Увеличение в 1500 раз позволяет увидеть:

- рН крови (закишенность крови приводит к склеиванию эритроцитов);
- дефицит ферментов для расщепления белков (дефицит ферментов также приводит к склеиванию эритроцитов);
- уровень водно-солевого обмена – наличие кристаллов различных солей. Наличие кристаллов мочевой кислоты говорит об образовании песка или камней в желчном пузыре. Наличие кристаллов ортофосфорной кислоты говорит об развитии остеопороза. Наличие кристаллов холестерина говорит об образовании целлюлита у женщин и атеросклероза у мужчин;
- пищевые мутагенные/тератогенные токсины;
- поражение эритроцитов почечными токсинами/свободными радикалами;
- паразиты, грибы, бактерии, яйца глистов, цисты;
- активность, количество и качество иммунных клеток».

Апофеозом столь неправдоподобного, а точнее сказать – безумного, объяснения «находок» в

мазке крови (ребенок Р., 5 лет, с аллергическим персистирующим ринитом, сенсibilизацией к клещам домашней пыли и отсутствием другой патологии) можно рассматривать заключение, которое гласит, что у него «выявлено:

- в плазме – личинки гельминтов, власоглав, простейшие, бактерии;
- кристаллоиды сахара;
- признаки дисбактериоза;
- синдром закишения средней тяжести».

Эти псевдонаучные методы диагностики имеют ярко выраженный прагматический характер и ориентированы исключительно на извлечение коммерческой прибыли от потребителей услуг.

Сфера лечения

Несмотря на то что лечение не может относиться только к физическим процессам, а должно включать также ментальные и эмоциональные аспекты здоровья и даже такие области, как духовные ценности, поиск личного предназначения и интегрирующая природа религиозных верований, следует очень критично относиться к тем направлениям, которые включают заведомо неэффективные подходы, основанные на необычных идеях и фантазиях.

Например, апологеты гидроколонотерапии сообщают, что «неправильное питание является основной причиной скопления шлаков на стенках кишечника. Наибольшую опасность для организма представляют токсины, которые содержатся в шлаках и из кишечника распространяются по всему организму. Это негативно сказывается на здоровье, ослабляет иммунитет, поражает внутренние органы. Практика показала, что систематическое очищение кишечника, проводимое 1–2 раза в год, оказывает положительный эффект на укрепление всего организма». В медицинской терминологии термин «шлаки» отсутствует; в сети PubMed и Кокрановской базе данных не найдено

ни одной публикации со словом «hydrocolonotherapy», а рекламный текст извлекает из памяти описанный Я. Гашеком разговор бравого солдата Швейка с санитаром: «Не щади меня, даже если бы я был твой родной брат. Ставь клистир и никаких гвоздей. Помни, на этих клистирах держится Австрия».

Как будто бы соревнуясь в том, кто больше предложит антинаучных терапевтических подходов, коммерческие структуры обещают: «Эффективность процедуры увеличивается за счет совмещения колонотерапии с озонотерапией». Во многих странах мира озонотерапия не признана официальной медициной. Анализ большого количества публикаций в научных журналах показал, что в настоящее время нет оснований для утверждения о позитивном эффекте озонотерапии, а осложнения ее многочисленны [18].

Огромное количество потребителей имеют продавцы «живой» воды и этой же распространенной в природе жидкости, продающейся за немалые деньги под названиями коралловая вода, железистая вода, вода из пограничного слоя, кластерная вода... Доминирующее утверждение продавцов чуда: «Вода – далеко не простое химическое соединение, а целостная «живая» система, способная помнить биологическую активность матрицы живого организма, с которым контактировала, реагировать на эмоции человека, вибрации голоса, звуки музыки». Объяснение механизмов подобных методов противоречит законам физики [19], согласно которым вода сохраняет память о кластере от нескольких пикосекунд (10^{-12}) до нескольких наносекунд (10^{-9}). Такие объяснения неправдоподобны, а сами методы просто не могут работать.

К псевдонаучным теориям относятся методы коррекции поля, «энергоинформационных воздействий» и т. п.

*Окончание статьи
читайте в следующем номере.*

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 06/2012

Место монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами в лечении бронхиальной астмы



Юдина Л.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бронхиальной астмой (БА) в настоящее время страдают более 300 млн человек в мире, и с каждым годом эта цифра увеличивается.

БА – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие различные клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает сопутствующую гиперреактивность дыхательных путей, что приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

Понимание БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей способствовало тому, что основой базисной терапии данной патологии стали препараты, обладающие противовоспалительной активностью.

Глюкокортикостероиды (ГКС) с их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания занимают центральное место в терапии БА. Эти препараты применяются для лечения БА более 40 лет. Еще в 60-70-е годы прошлого столетия в основном использовались системные ГКС, применение которых позволяло снять обострение БА и контролировать течение болезни. Однако длительный прием системных ГКС, особенно в больших дозах, часто сопровождается развитием побочных эффектов, усугубляющих тяжесть состояния больного.

Появление ингаляционных ГКС (ИГКС) открыло новые перспективы в лечении БА. Их при-

менение основано на мощном местном противовоспалительном действии. Кроме того, использование ИГКС в течение нескольких месяцев у пациентов с БА способствует уменьшению гиперреактивности дыхательных путей, ослабляет спазмогенные влияния многих биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, ацетилхолина, аденозина) и факторов внешней среды (холодного и влажного воздуха, двуокиси углерода). ИГКС рассматривают в качестве средств первой линии в лечении БА, именно эти препараты являются основой терапии для достижения длительного контроля воспалительного процесса. ИГКС следует применять при персистирующей БА любой степени тяжести. Лечение необходимо начинать как можно раньше после установления диагноза и определения степени тяжести заболевания, соответственно подбирая дозы.

ИГКС до сегодняшнего дня остаются единственным классом препаратов, которые достоверно снижают риск смерти и оказывают доказанное прямое положительное влияние на исход БА. Во многих научных работах показано, что ИГКС уменьшают количество симптомов БА, улучшают функцию легких, нивелируют бронхиальную гиперреактивность, снижают частоту обострений и их тяжесть. Проведенные исследования продемонстрировали, что раннее назначение ИГКС существенно улучшает прогноз в отношении легочной функции, так как предотвращает перестройку дыхательных путей и развитие необратимых структурных изменений.

ИГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно

учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим), что обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Следует отметить, что дозы ИГКС до 1 000 мкг/сут обладают минимальным системным действием, не сравнимым с использованием любых системных ГКС [1]. В основном побочные эффекты ИГКС связаны с путем их применения и сводятся к кандидозу полости рта, осиплости голоса, раздражению слизистой оболочки и кашлю. Чтобы избежать указанных явлений, необходимы соблюдение правильной техники ингаляции и индивидуальный подбор ИГКС. Несвоевременная и неадекватная терапия ИГКС может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и к развитию угрожающих жизни состояний, требующих назначения гораздо более серьезной системной стероидной терапии.

Поскольку БА является хроническим заболеванием, основная цель терапии – не излечение самого заболевания (пока это невозможно), а достижение и поддержание адекватного контроля над ним.

Под контролем БА подразумевают:

- отсутствие (<2 раз в неделю) дневных симптомов;
- отсутствие ограничения физической активности в течение дня;
- отсутствие симптомов БА, вынуждающих просыпаться ночью;
- отсутствие (<2 в неделю) необходимости в симптоматическом лечении;
- нормальные или близкие к нормальным показатели легочной функции;
- отсутствие обострений.

Выбирая стартовый объем терапии для пациента, следует руководствоваться принципом, что «достижение контроля над астмой должно сочетаться с безопасно-

стью, малой вероятностью побочных эффектов и приемлемой стоимостью необходимого лечения» (GINA, 2010).

Определение начальной дозы ИГКС зависит от выраженности клинических проявлений БА и степени нарушения функции легких. У большинства взрослых пациентов эффект достигается при применении сравнительно низких доз ИГКС, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. Существующие ИГКС несколько различаются по силе действия и биодоступности, однако при использовании в эквивалентных дозах их эффективность приблизительно одинакова (см. таблицу).

ИГКС рекомендуется назначать всем больным с БА, которые принимают β_2 -агонисты короткого действия более 1 раза в день. Для достижения клинического эффекта (впервые или при ухудшении состояния) назначают среднюю терапевтическую дозу ИГКС (800-1 000 мкг/сут) обычно в 2 приема (утром и вечером), затем ее снижают, не ранее чем через 3 мес, до минимальной поддерживающей. При недостаточной эффективности средней терапевтической дозы ИГКС она может быть повышена до 2 000-2 500 мкг в день для взрослых и 1 000 мкг – для детей [6, 7]. Однако, согласно результатам проведенных исследований, повышение дозы ИГКС не так эффективно, как их комбинация с пролонгированными β_2 -агонистами (GINA 2010, уровень доказательности A). Это позволило рекомендовать данное сочетан-

ие препаратов в схеме базисной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА.

Полный контроль – это реальная цель в лечении БА вне зависимости от тяжести заболевания. При применении комбинации препаратов контроль БА достигается значительно быстрее с использованием дозы ГКС вдвое меньшей, чем при монотерапии.

Согласно рекомендациям GINA, 2010, важным моментом на всех этапах ведения пациента является его обучение, разъяснение важности элиминации аллергенов (пыльцы растений, домашней пыли, шерсти домашних животных и др.), исключение из рациона ряда пищевых продуктов и исключение медикаментозных препаратов, других раздражающих средств. Обязательным является умение контролировать ситуацию, правильно и в допустимых количествах использовать при необходимости бронхолитики короткого действия.

Современные взгляды на терапию БА отдают предпочтение схеме «step up» перед «step down». GINA (2010) рекомендует начинать лечение БА с низких доз ИГКС, а при отсутствии эффекта – добавлять бронхолитики длительного действия (БДД) и/или увеличивать дозу гормонов, то есть делать шаг вверх («step up»). При достижении контроля БА отменяют БДД и снижают дозу ИГКС до оптимальной поддерживаю-

Таблица. Эквивалентные суточные дозы ИГКС у взрослых

Препарат	Низкие дозы (мкг)	Средние дозы (мкг)	Высокие дозы (мкг)
Беклометазона дипропионат	200–500	>500–1 000	>1 000–2 000
Будесонид	200–400	>400–800	>800–1 600
Флутиказона пропионат	100–250	>250–500	>500–1 000
Мометазона фураат	200–400	>400–800	>800–1 200

щей – делается шаг вниз («step down»). Таким образом, пациент начинает лечение БА с монотерапии ИГКС и при достижении контроля вновь возвращается к монотерапии ИГКС.

На первой ступени (1-й шаг) возможно применение β_2 -агонистов короткого действия, а в качестве альтернативных препаратов – холинолитиков короткого действия, пероральных β_2 -агонистов или короткодействующих теофиллинов (однако следует учитывать, что они характеризуются более медленным началом действия и большим риском побочных эффектов). Если потребность в бронхолитиках возникает чаще 1 раза в неделю на протяжении более 3 мес или функция внешнего дыхания в периоды между обострениями не возвращается к нормальным показателям, необходимо пересмотреть степень тяжести: возможно, у пациента легкая персистирующая БА.

Начиная со 2-й ступени (легкая персистирующая БА) рекомендовано назначать ИГКС в низких дозах. Выраженность клинических проявлений БА и степень нарушения функции легких определяют начальную дозу ИГКС, которая подбирается методом титрования. У большинства взрослых пациентов эффект достигается при применении сравнительно низких доз ИГКС, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы модификаторы лейкотриенов (2-й шаг).

Следует обратить внимание, что международные и отечественные согласительные документы рекомендуют начинать лечение БА со 2-го шага, то есть с низких доз ИГКС.

При недостаточном уровне контроля к низким дозам ИГКС добавляют БДД. Применение комбинации ИГКС и БДД является предпочтительным

при лечении пациентов, у которых использование средних доз ИГКС не позволяет достигнуть контроля БА [4]. ИГКС способны повышать чувствительность β_2 -адренорецепторов к бронходилататорам. В свою очередь, под влиянием пролонгированных β_2 -агонистов улучшается транслокация ГКС-рецепторов в ядро клетки, что повышает ее чувствительность к гормонам. При комбинированной терапии ИГКС и БДД вне зависимости от тяжести БА улучшается функция легких, уменьшается частота и тяжесть обострений, причем в значительно большей степени, чем при увеличении дозы ИГКС. Терапию пациента на этом этапе можно провести также с применением средних или высоких доз ИГКС в виде монотерапии. Для удобства лечащих врачей предложена таблица эквивалентных доз современных ИГКС (см. таблицу). В качестве альтернативы можно использовать низкие дозы ИГКС в сочетании с модификаторами лейкотриенов или теофиллинами (3-й шаг).

При тяжелом течении БА (4-й шаг) рекомендованы средние или высокие дозы ИГКС в сочетании с БДД, которые могут быть дополнены модификаторами лейкотриенов или теофиллинами пролонгированного действия. При достижении эффекта и поддержании контроля на протяжении 3 мес пациенту рекомендуется уменьшить дозу ИГКС, то есть сделать шаг вниз.

На каждый шаг вниз отводится в среднем 3 мес до перевода пациента на поддерживающую дозу ИГКС в виде монотерапии.

При отсутствии эффекта к высоким дозам ИГКС и БДД добавляют пероральные ГКС, которые могут повысить эффективность терапии, но вызывают тяжелые побочные эффекты (5-й шаг).

Исходя из данных рекомендаций, врач в зависимости от

уровня контроля БА может выбрать соответствующий шаг в ее лечении. ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают нежелательные побочные эффекты и обладают хорошим показателем «риск/польза».

Для достижения контроля над БА необходим длительный постоянный прием ИГКС в адекватных для данного пациента дозах.

После достижения контроля над БА поддерживающая доза ИГКС подбирается индивидуально. Если контроль над БА стабильно поддерживается на протяжении 3 мес и более, возможно уменьшение дозы ИГКС до 50% (шаг вниз). Если же желаемый результат не достигнут, объем терапии расширяется (шаг вверх).

ИГКС позволяют добиться полного контроля над БА, однако не обеспечивают излечение от астмы, и прекращение их приема зачастую приводит к возвращению симптомов заболевания.

Из всех ИГКС наиболее благоприятный терапевтический профиль имеет будесонид. Это связано с его высоким сродством к ГКС-рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике [2]. Будесонид является единственным ИГКС, эффективность и безопасность которого были подтверждены в значительном количестве исследований у детей в возрасте до 6 мес. Кроме того, будесонид является единственным препаратом из числа ИГКС, который по классификации FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) относится к категории В – препаратам, для которых не существует доказательств риска применения во время беременности [3].

Будесонид, как и другие ИГКС, является липофильным

соединением, поэтому он быстро проникает в клетки, где связывается с цитозольными ГКС-рецепторами. Будесонид обладает высокой местной противовоспалительной активностью. Он подавляет активность лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, тучных и эпителиальных клеток, уменьшает сосудистую проницаемость и отек слизистой оболочки дыхательных путей, тормозит секрецию гликопротеинов слизи подслизистыми железами. Как и другие ИГКС, будесонид повышает число активных β_2 -адренорецепторов, восстанавливает реакцию бронхов на β_2 -агонисты. В многочисленных лабораторных и клинических исследованиях показано высокое соотношение местной и системной активности будесонида, так как часть препарата, попавшая в пищеварительный тракт, почти полностью (90%) разрушается, образуя неактивные метаболиты, при первом прохождении через печень [8].

Особенностью будесонида является обратимая эстерификация. Будесонид, соединяясь с жирными кислотами (олеиновой, пальмитиновой, стеариновой), образует конъюгаты, которые в неактивной форме откладываются в легких, создавая внутриклеточные депо [4]. Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая значительно превышает таковую у других ИГКС. Было установлено, что интенсивность образования эфиров будесонида не одинакова в разных тканях. При внутримышечном введении препарата крысам в мышечной ткани эстерифицируется около 10% препарата, а в легочной – 30-40%. При этом при интратрахеальном введении эстерифицируется не менее 70% будесонида, а в плазме его эфиры не определяются [9-11]. Таким образом, будесонид обладает выраженной селективностью в отношении ткани легких. При поступлении в кровь конъюгаты деэстерифицируются

(отделяются от жирных кислот) и становятся фармакологически активными.

Эфиры будесонида, сохраняющиеся в тканях дыхательных путей, действуют как депо препарата.

Под действием внутриклеточных липаз будесонид медленно высвобождается из депо, где находится в неактивном состоянии. Этот свободный будесонид затем способен связываться с ГКС-рецепторами.

Подобный механизм не свойствен другим ГКС; он способствует пролонгации противовоспалительного действия будесонида. Таким образом, будесонид удерживается в легочной ткани более продолжительное время, чем другие ИГКС. Это обеспечивает значительную длительность действия препарата. Медленное, постоянное выделение свободного будесонида в дыхательные пути обеспечивает возможность его приема 1 раз в сутки и предотвращает подавление функции коры надпочечников (в отличие от флутиказона, способного при длительном приеме аккумулироваться в тканях легких в активной форме) [5].

Исследования дозозависимого эффекта при титровании дозы показывают быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей при применении низких доз будесонида. Из всех ИГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к ГКС-рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. При применении высоких доз будесонид, по сравнению с препаратами с большей липофильностью, в меньшей степени влияет на эндогенный синтез кортизола. Пролонгированная селективная задержка будесонида в дыхательных путях и короткий период полувыведения из плазмы, а также его эстерификация и низкое по-

глощение системными тканями обеспечивают высокую селективность препарата в отношении легочной ткани. Кортикостероидная активность будесонида практически не отличается от таковой флутиказона пропионата в широком диапазоне концентраций.

Таким образом, будесонид сочетает в себе все необходимые свойства ИГКС, обеспечивающие клиническую эффективность этого класса лекарственных средств:

- за счет умеренной липофильности быстро проникает в слизистые оболочки дыхательных путей;
- за счет конъюгации с жирными кислотами длительно задерживается в ткани легких;
- обладает исключительно высокой ГКС-активностью.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что действие ИГКС на воспаление в дыхательных путях проявляется уже в течение 6 ч после их приема. Для достижения противовоспалительного эффекта пациенты должны использовать не только адекватные дозы препарата, но и правильно выполнять дыхательный маневр, чтобы обеспечить необходимую депозицию препарата в легких. Это особенно важно при применении ИГКС.

Ингаляционный путь введения лекарственных средств является основным при лечении БА, так как позволяет создать высокие концентрации препарата в дыхательных путях и свести к минимуму системные нежелательные эффекты. В настоящее время существует несколько типов ингаляционных систем доставки лекарственных препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы (ПИ) и небулайзеры. ДАИ широко применяются при лечении БА, несмотря на некоторые недостатки. К таким недостаткам прежде всего относится необходимость координа-

ции медленного глубокого вдоха с нажатием на клапан ДАИ, то есть его активацией. Несовершенство техники владения ДАИ приводит к неизбежным потерям лекарственного препарата и, соответственно, неполноценному лечению. Кроме того, струя аэрозоля освобождается из баллончика при нажатии на клапан с высокой скоростью (около 30 м/с), а частицы лекарственного препарата имеют большой размер (30 мкм). Это приводит к тому, что только 10-15% дозы препарата достигает легких, а большая часть – оседает в ротоглотке. Частицы препарата размером менее 5 мкм достигают легких – это респираторная фракция аэрозоля. Высокая скорость и низкая температура струи аэрозоля из ДАИ могут вызвать рефлекторную остановку вдоха и кашель при соприкосновении с мягким небом, так называемый эффект холодного фреона, что также нарушает доставку лекарственного препарата в нижние дыхательные пути [8].

Таким образом, современные ингаляторы характеризуются рядом ограничений, к которым относятся:

- недостаточное осаждение препарата в легких;
- непостоянная доставка препарата одним ингалятором, а также разными ингаляторами;
- недостаточность механизмов обратного контроля доставки препаратов самим пациентом;
- сложность в использовании;
- необходимость развития высокой скорости потока на вдохе;
- низкая комплаентность.

До 80% пациентов испытывают сложности с использованием ДАИ, причем наибольшие трудности осуществление ингаляционного маневра вызывает у детей, пациентов пожилого возраста, а также лиц с нарушением памяти и сниженным ин-

теллектом. В связи с этим постоянно предпринимаются попытки улучшения качеств устройств для ингаляционной терапии. Для препаратов, которые вводятся ингаляционным путем, как альтернатива дозирующим ингаляторам под давлением (ДАИ) разработаны сухопорошковые ингаляторы (DPI – dry powder inhalers), активируемые вдохом. Они имеют как экологические, так и терапевтические преимущества перед традиционными ДАИ.

Достоинствами DPI являются отсутствие необходимости синхронизации вдоха и активации, мультидозность, минимальное содержание добавочных веществ, высокая легочная и минимальная орофарингеальная депозиция препарата. В этом плане рядом преимуществ обладает доставочное устройство Новолайзер. Новолайзер (Novolizer®) – это легкий в использовании, активируемый вдохом ингалятор сухого порошка с сигналами обратной связи и счетчиком доз, подтверждающими правильность выполненной ингаляции.

Особенности Новолайзера заключаются в следующем:

- легкость использования (активация вдохом);
- удобство применения для пациентов различных возрастных групп (тройной контроль дозирования – акустический, визуальный, сенсорный);
- безопасность (механизм защиты от двойного дозирования, подсчет доз, отсутствие фреона);
- эффективная доза ИГКС (200 мкг будесонида);
- оптимальное распределение аэрозоля в дыхательных путях;
- высокая легочная депозиция лекарственного вещества;
- сменные картриджи, которые позволяют многократно использовать доставочное

устройство;

- надежность и компактность устройства.

Отношение пациента к ингалятору существенно влияет на комплаенс и, следовательно, на эффективность лечения.

Таким образом, основой терапии персистирующей БА любой степени тяжести являются ИГКС. Международные и отечественные согласительные документы рекомендуют начинать лечение БА со 2-го шага, то есть с низких доз ИГКС. При отсутствии эффекта от монотерапии низкими дозами ИГКС к лечению добавляют БДД в сочетании с увеличением дозы ИГКС. При достижении контроля над БА доза гормонов постепенно снижается, исключаются БДД, и пациент вновь переводится на монотерапию ИГКС.

Будесонид сочетает в себе все необходимые свойства ИГКС, обеспечивающие клиническую эффективность данного класса лекарственных средств: за счет умеренной липофильности быстро проникает в слизистую оболочку дыхательных путей; за счет конъюгации с жирными кислотами – длительно задерживается в ткани легких; при этом препарат обладает исключительно высокой ГКС-активностью. Будесонид является ИГКС с доказанной возможностью однократного применения. Для достижения контроля над БА необходим длительный постоянный прием ИГКС в адекватных для конкретного пациента дозах.

Эффективность и безопасность лечения в значительной степени определяются устройством для ингаляции. В этом плане Новолайзер (Novolizer®) является оптимальным вариантом доставочного устройства. Способы доставки лекарственного препарата могут влиять на комплаенс пациентов и изменять показатели качества их жизни.

Список литературы находится в редакции

Новопульмон Е Новолайзер

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА
приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 07.12.2012 г. №969

Торговое название

Новопульмон Е Новолайзер®

Международное

непатентованное название

Будесонид

Лекарственная форма

Порошок для ингаляций, дозированный, 200 мкг/
доза, 200 доз

Состав

Одна ингаляционная доза содержит
активное вещество – будесонида микронизиро-
ванного 0,200 мг,
вспомогательное вещество – лактозы моногидрат

Описание

Кристаллический порошок белого или почти бело-
го цвета, без запаха

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболева-
ний дыхательных путей.
Другие ингаляционные препараты для лечения
обструктивных заболеваний дыхательных путей
Глюкокортикостероиды
Код АТХ R03BA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После ингаляции через рот около 25% введенной
дозы будесонида достигает легких, остальная часть
препарата задерживается на слизистых оболочках
ротовой полости, гортани, трахеи, а затем попадает в
пищеварительный тракт. Системная биодоступность
при приеме внутрь составляет 10 %. Максимальная
концентрация в плазме крови достигается прибли-
зительно через 30 минут после ингаляции. Связы-
вание с белками плазмы крови составляет 85 %. 90
% введенной дозы будесонида подвергается мета-
болизму при первом прохождении через печень.
Выводится в основном в виде метаболитов с мочой
и фекалиями. Период полувыведения у взрослых со-
ставляет более 2,8 часов, у детей 1,5 часа.

Фармакодинамика

Активное вещество Новопульмон Е Новолайзер®
является глюкокортикостероидом, обладающим
выраженным местным противовоспалительным
действием и слабым системным эффектом. При
приеме в виде ингаляций через рот он оказыва-
ет местное противовоспалительное действие на
слизистую оболочку бронхов. Детально механизм
действия препарата при бронхиальной астме не
изучен, однако установлено, что будесонид по-
давляет активность многих клеток, участвующих
в воспалительной реакции (тучные клетки, эози-
нофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты), а
также высвобождение медиаторов воспаления
(гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, цитоки-
нов), что приводит к восстановлению дыхательной
функции и снижению гиперреактивности бронхов.

Показания к применению

- бронхиальная астма
- хроническая обструктивная болезнь легких

Способ применения и дозы

Дозы подбираются индивидуально. Обычная ре-
комендуемая доза составляет 200-1600 мкг Ново-
пульмон Е Новолайзера® в сутки, в зависимости от
тяжести заболевания и реакции пациента. После
стабилизации состояния подбирается поддержи-
вающая доза (самая низкая эффективная доза).
Препарат оказывает противовоспалительное дей-
ствие, поэтому его следует применять постоянно и
регулярно даже после улучшения состояния паци-
ента. Обычно Новопульмон Е Новолайзер® 200 мкг
порошок для ингаляций назначается для длитель-
ного курса лечения.

Во избежание кандидоза ротовой полости пре-
парат следует применять непосредственно перед
едой или сразу же после ингаляции прополоскать
рот водой.

Взрослые и дети старше 12 лет:

По 200 мкг Новопульмон Е Новолайзера® 1 - 2 раза в
сутки (то есть 1 - 2 дозы в сутки). Максимальная суточ-
ная доза составляет 1600 мкг Новопульмон Е Ново-
лайзера® (8 доз). Если суточная доза превышает 4 дозы
(800 мкг будесонида), ее разделяют на 3 - 4 приема.

Дети 6 - 12 лет:

По 200 мкг Новопульмон Е Новолайзера® 1-2 раза
в сутки (то есть 1-2 дозы в сутки). Максимальная
суточная доза составляет 800 мкг Новопульмон Е
Новолайзера® (4 дозы). Прием препарата должен
осуществляться только под контролем взрослых.
*Дозы для пациентов, не принимающих глюкокор-
тикоиды:*

При приеме препарата Новопульмон Е Новолайзер®
200 мкг порошок для ингаляций в соответствии с
инструкцией по применению у пациентов, не при-
нимающих длительного регулярного курса лечения
глюкокортикоидами, улучшение состояния насту-
пает приблизительно через неделю. Иногда из-за
обильного секрета бронхов доступ препарата в зону
воспаления затруднен, в таких случаях рекоменду-
ется предварительное проведение короткого курса
лечения кортикостероидами для приема внутрь (на-
чальная доза эквивалентна 40 - 60 мг преднизолона в
сутки). Ингаляции проводят после постепенного сни-
жения дозы кортикостероидов для приема внутрь.

Дозы для пациентов, принимающих глюкокорти-
коиды для приема внутрь:

Если пациент принимает глюкокортикоиды перо-
рально, перевод на лечение препаратом Ново-
пульмон Е Новолайзер® проводится в стабильной
фазе заболевания. Отмену глюкокортикоидов
проводят постепенно, в течение недели сочетая
пероральный прием глюкокортикоидов и инга-
ляции препаратом Новопульмон Е Новолайзер®.
Затем дозу глюкокортикоидов постепенно сни-
жают на 2,5 мг преднизолона каждые 1-2 недели.
В случае необходимости (стрессовая ситуация,
резкое ухудшение состояния в связи с инфекцией,
операцией или травмой) в течение первого ме-
сяца после перевода на ингаляционное лечение
можно возобновить пероральный прием глюко-
кортикоидов. После перевода на ингаляционные
формы лечения могут возобновиться симптомы,
исчезнувшие под действием глюкокортикоидов
для приема внутрь (аллергический ринит, экзема,
ревматоидные проявления). Для подавления этой
симптоматики следует дополнительно назначить
соответствующие препараты.

При обострении симптоматики во время острых
респираторных заболеваний дыхательных путей
следует назначить антибиотикотерапию. Может
также понадобиться коррекция дозы препарата
Новопульмон Е Новолайзер® или пероральное на-
значение глюкокортикоида.

Указания по применению препарата

Ингалятор не содержит пропеллента, его можно
использовать в течение длительного времени, ре-
гулярно меняя картридж, что сводит к минимуму
его отрицательное влияние на окружающую среду.



Подготовка

Снять крышку, слегка нажав на риф-
леную поверхность на обеих сторо-
нах и потянув крышку вперед () и
вверх () (рис. 1).



Рис. 1

Снять защитную алюминиевую
фольгу с футляра нового картриджа
и вынуть его. Это необходимо де-
лать только перед использованием
картриджа. Цветное обозначение
картриджа должно соответствовать
цвету кнопки дозирования (рис. 2).



Рис. 2

Первая установка картриджа

Вставить картридж в ингалятор та-
ким образом, чтобы счетчик доз был
повернут к насадке для рта (). Не
нажимать на кнопку дозирования во
время установки картриджа (рис.3).



Рис. 3

Замена картриджа

Внимание! Ингалятор должен
быть чистым каждый раз после уда-
ления пустого картриджа.

Если вы пользуетесь ингалятором ре-
гулярно, сначала удалите пустой кар-
тридж, затем установите новый ().
Не нажимайте на кнопку дозирова-
ния во время установки картриджа.
Закрыть ингалятор крышкой (),
продвигая ее в направлении красной
кнопки () до щелчка (рис. 4).



Рис. 4

Ингалятор готов к применению (рис.5).
Картридж следует заменить по про-
шествии 6-и месяцев, даже если пре-
парат израсходован не полностью.
Картриджи Новопульмон Е Новолай-
зер® можно использовать только для
зарядки ингалятора Новолайзер®.



Рис. 5

Применение

Рекомендуется сидеть или стоять
во время ингаляции. При приме-
нении всегда держать ингалятор
горизонтально. Сначала снять за-
щитную крышку () (рис. 6).



Рис. 6

Полностью нажать на красную кноп-
ку дозирования до упора (рис. 7).
При этом должен раздаться щелчок,
в окошке контроля (внизу) вместо
красного появиться зеленый цвет. От-
пустить красную кнопку. Зеленый цвет
в окошке контроля свидетельствует о
готовности ингалятора к применению.



Рис. 7

Сделать медленный глубокий выдох, не поднося ингалятор к губам. Плотнo прижать насадку для рта к губам (рис. 8). Вдохнуть порошок, сделав глубокий вдох и задержать дыхание на несколько секунд. Во время вдоха должен послышаться громкий щелчок, а в контрольном окошке цвет изменится на красный, это свидетельствует о том, что ингаляция сделана правильно. Вернуться к нормальному дыханию.



Рис. 8

Закрыть защитной крышкой насадку для рта – процедура по введению дозы завершена.

Цифра в верхнем окошке показывает количество ингаляций, которые остались. Счетчик доз от 200 до 60 отображает каждую 20 дозу, от 60 до 0 – каждую 10. Если отсутствовал щелчок и цвет в контрольном окошке не изменился, ингаляцию следует повторить.

Внимание! Нажимать на цветную кнопку дозирования следует только перед самой ингаляцией.

Ошибочная двойная ингаляция при применении ингалятора невозможна. Звук щелчка и изменение цвета в контрольном окошке свидетельствуют о том, что ингаляция была сделана правильно. Если ингаляция не удается сделать правильно с нескольких попыток, пациенту следует обратиться к врачу.

Чистка

Ингалятор следует регулярно чистить. Обязательна чистка также при замене картриджа.

Снять защитный колпачок. Удалить насадку для рта, повернув ее слегка вверх () и потянув вперед () (рис. 9).



Рис. 9

Перевернуть ингалятор нижней частью вверх и снять дозатор, потянув его вперед () и вверх () (рис. 10). Осторожно высыпать из ингалятора оставшийся порошок. Протереть составные части ингалятора сухой, чистой и мягкой салфеткой. Нельзя мыть ингалятор водой или пользоваться для его чистки какими-либо химическими средствами.



Рис. 10

Снова надеть дозатор, продвигая его в направлении к кнопке дозирования и вниз () (рис. 11).



Рис. 11

Поставить на место насадку для рта, двигая ее в направлении к кнопке дозирования и слегка поворачивая вниз. Надеть защитный колпачок (рис. 12).



Рис. 12

Побочные действия

Часто

- кандидоз ротовой полости
- хрипота
- кашель
- раздражение слизистой оболочки полости рта
- затруднение глотания

Редко

- ангионевротический отек
- парадоксальный бронхоспазм
- аллергические реакции, такие как зуд, крапивница, сыпь
- дерматиты
- эритема

Очень редко

- угнетение функции надпочечников
- беспокойство, нервозность, депрессия, аномальное поведение, психомоторное возбуждение
- катаракта, глаукома
- снижение плотности костной ткани

Противопоказания

- беременность и кормление грудью
- туберкулез
- грибковые инфекции органов дыхания
- детский возраст до 6 лет

Лекарственные

взаимодействия

При одновременном применении с бета-адреномиметиками действие Новопульмон Е Новолайзера усиливается.

Метаболизм Новопульмон Е Новолайзера протекает при участии цитохрома P540-3A, что характерно также для кетоконазола, циклоспорины, этинилэстрадиола и толсандромицина. В рекомендованных дозах циметидил не оказывает клинически значимого действия на концентрацию Новопульмон Е Новолайзера в плазме крови. Омепразол не изменяет фармакологический эффект Новопульмон Е Новолайзера.

Особые указания

Лечащий врач должен убедиться в том, что пациент правильно обращается с Новолайзером.

Во избежание развития кандидоза препарат следует применять перед едой или после применения тщательно прополоскать горло водой.

При длительном курсе лечения у детей следует тщательно контролировать рост. Влияние суточных доз 1600 мкг будесонида и выше на функцию коры надпочечников не изучено.

При туберкулезе легких Новопульмон Е Новолайзер назначается только в комбинации с противотуберкулезными препаратами.

При наличии у пациента инфекционных заболеваний дыхательных путей (в том числе грибковых) препарат Новопульмон Е Новолайзер необходимо сочетать с приемом соответствующей специфической терапии.

В случае развития у пациента парадоксального бронхоспазма после ингаляции препарата Новопульмон Е Новолайзер 200 мкг - следует назначать ингаляцию бета-симпатомиметиков перед каждым применением препарата Новопульмон Е Новолайзер.

При серьезном нарушении функции печени скорость выведения Новопульмон Е Новолайзера из организма снижается, поэтому риск системных побочных эффектов возрастает. Следует регулярно контролировать суточный уровень кортизола.

Отмена терапии препаратом Новопульмон Е Новолайзер должна быть постепенной.

По прошествии 6 месяцев после зарядки ингалятора следует заменить картридж.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Острая передозировка практически невозможна благодаря наличию особого механизма, препятствующего поступлению избыточной дозы лекарства в организм.

При длительной передозировке Новопульмон Е Новолайзер может вызывать атрофию коры надпочечников, следствием которой является большая подверженность инфекциям и

сниженная способность адаптации к стрессу. В таких случаях необходимо постепенное снижение дозы до рекомендованной.

Форма выпуска и упаковка

1 ингалятор, состоящий из пластикового корпуса, пластикового защитного колпачка для насадки для рта и пластиковой кнопки красного цвета + 1 картридж, состоящий из полистиролового корпуса с крышкой из полипропилена и счетчика доз из полистироловой пленки, содержащий 2.18 г порошка. Картридж помещен в футляр из полипропилена, покрытый алюминиевой фольгой. В каждом картридже содержится 200 отмеренных доз по 200 мкг будесонида.

Один ингалятор и один картридж вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вложены в картонную пачку.

1 картридж из полистиролового корпуса с крышкой из полипропилена и счетчиком доз из полистироловой пленки, содержащий 2.18 г порошка. Картридж помещен в футляр из полипропилена, покрытый алюминиевой фольгой. В каждом картридже содержится 200 отмеренных доз по 200 мкг будесонида.

1 картридж вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вложен в картонную пачку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

По прошествии 6 месяцев после зарядки ингалятора следует заменить картридж.

Срок пользования ингалятором – 1 год.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

МЕДА Мануфактуринг ГмбХ
Нойратер Ринг 1, 51063 Кельн, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

МЕДА Фарма ГмбХ & Ко. КГ, Германия

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

Представительство МЕДА Фармасыютикалз Швейцария ГмбХ в Республике Казахстан:
г. Алматы, пр. Аль-Фараби 7, ПФЦ «Нурлы Тау», здание 4 А, офис 31, тел. 311-04-30, 311-52-49, тел./факс 277-77-32

Адрес электронной почты:
info.safety@meda-cis.com



Острый бронхит в практике врача-терапевта



Жанузаков М.А.

Алматинский государственный институт
усовершенствования врачей МЗ РК, г. Алматы

Острый бронхит (ОБ) не является жизнеугрожающим состоянием, влияющим на показатели смертности, тем не менее это одна из самых частых причин обращения к врачу и временной нетрудоспособности. Однако истинные масштабы распространенности ОБ у взрослых оценить сложно, так как большинство оценок базируется на анализе обращаемости населения за медицинской помощью и нередко нетяжелые клинические формы заболевания просто не регистрируются. ОБ чаще всего скрывается под маской ОРВИ или ОРЗ, с пиком сезонной заболеваемости, приходящимся на конец декабря и начало марта, при этом большинство больных предпочитают лечиться самостоятельно, и только каждый третий обращается за медицинской помощью. Диагноз «острый бронхит» (J20 по рубрике МКБ–10) выставляют при наличии остро возникшего кашля, продолжающегося не более 3 нед (вне зависимости от наличия мокроты) при отсутствии признаков пневмонии и хронических заболеваний легких, которые могут быть причиной кашля [1].

Наиболее частыми причинами ОБ являются: вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронарновирусы, респираторно-синцитиальный вирус. Долгое время большое диагностическое значение придавалось типичным бактериальным возбудителям бронхолегочных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*), однако в настоящее время эти возбудители чаще вызывают ОБ у лиц с угнетенным иммунитетом и детей. В связи с этим обнаружение в мокроте пациентов с ОБ вышеуказанных бактериальных патогенов скорее рассматривается как колонизация, а не острая инфекция. Более частыми стали ОБ, вызываемые *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*. Распространенность микоплазменных бронхитов резко возрастает во время эпидемических вспышек, повторяющихся каждые 4-5 лет.

Несмотря на совершенствование методов лабораторной диагностики возбудитель ОБ выявляется не более чем в трети случаев, с помощью как традиционных методов, так и ПЦР-

диагностики. Поэтому проведение микробиологического исследования в амбулаторной практике считается нецелесообразным. Этиологические факторы, инициирующие кашель и сотрясение стенки бронхов, повышают энергию форсированных экспираторных потоков, которые оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку бронхов с последующими воспалительными изменениями. Таким образом, создается порочный круг, при котором кашель, возникший в результате раздражения экстрабронхиальных кашлевых рецепторов, может затем поддерживаться вторичным воспалением слизистой оболочки бронхов. Развивающиеся нарушения микроциркуляции (локальная гиперемия, стазы, микротромбозы) и иннервации (повреждения нервных клеток) способствуют прогрессированию воспаления.

Основной симптом ОБ – кашель, появляющийся после воздействия этиологического фактора, вначале сухой, мучительный, надсадный (чувство «царапания» за грудиной и между лопаток), в последующем, при

появлении откашливаемой мокроты, более легкий. При вирусной этиологии заболевания ему сопутствуют симптомы ОРЗ: субфебрилитет или лихорадка с ознобом, насморк, головная боль. При одновременном поражении гортани кашель становится «лающим». Одышка не осознается пациентами, если не появляется в покое, но в большинстве случаев выясняется снижение физической трудоспособности из-за затрудненного дыхания. Боли в нижних отделах грудной клетки, появляющиеся при кашле, объясняются резкими сокращениями диафрагмы. Результаты осмотра, пальпации и перкуссии грудной клетки не информативны. Аускультативные симптомы зависят от уровня поражения бронхов и респираторных свойств бронхиального секрета, обычно выслушиваются разного тембра сухие хрипы.

В клиническом анализе крови изменения минимальные, может выявляться лейкопения (при вирусной этиологии острого бронхита) или умеренный лейкоцитоз; при биохимическом исследовании крови – ее острофазовые реакции. Исследова-

ние мокроты обычно малоинформативно, но при первичном или вторичном бактериальном ОБ можно определить характер возбудителя. На рентгенограммах органов грудной клетки может выявляться усиленный бронхиально-сосудистый рисунок. При исследовании функции внешнего дыхания могут выявляться obstructивные нарушения, выраженность которых зависит от тяжести поражения дистальных бронхов. При выздоровлении показатели функции внешнего дыхания нормализуются. Эндоскопически при остром бронхите выявляется картина катарального или гнойного эндобронхита.

В большинстве случаев ОБ в течение 1-3 нед наступает выздоровление, однако кашель может сохраняться и до 1 мес, в этом случае принято говорить о персистирующем, или хроническом, кашле. Особое внимание при развитии персистирующего кашля следует уделить возможности развития коклюша, поэтому необходимо провести серологическую диагностику инфекции *B. pertussis*. Наличие хронического кашля требует проведения дифференциального диагноза с бронхиальной астмой, ХОБЛ, гастроэзофагеальным рефлюксом, приемом ингибиторов АПФ. Диагностика ОБ предполагает дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, для которых кашель является одним из ведущих симптомов, в частности с такой неинфекционной патологией, как хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и др. Особое клиническое и прогностическое значение имеет дифференциальная диагностика ОБ и внебольничной пневмонии, при этом в качестве «золотого» стандарта диагностики пневмонии наиболее часто рассматривается определение на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких.

Лечение

Цели лечения: уменьшение тяжести кашля, снижение его продолжительности, возвращение к трудовой деятельности

Немедикаментозное лечение. Для облегчения выделения мокроты: поддержание адекватной гидратации,

увлажнение воздуха в помещении. Необходимо устранение факторов окружающей среды, вызывающих кашель (дым, пыль). Не утратили своей актуальности хорошо проверенные временем немедикаментозные способы лечения ОБ, которые полезно применять как при наличии назначенного врачом медикаментозного лечения, так и в его отсутствие. Прежде всего, больному необходимо как можно больше отдыхать и много пить, по традиции рекомендуется теплое питье: чай с малиной, медом, подогретая щелочная минеральная вода. Так как воспалению бронхиальных путей как правило сопутствует и воспаление глотки, то во время бронхита рекомендуется мягкая, не острая, не вызывающая раздражение горла пища. Необходимо убедить пациента бросить курить или сократить количество выкуриваемых сигарет. Можно рекомендовать при отсутствии противопоказаний использование горчичников на грудь и спину, перцового пластыря и проведения ингаляций с подогретой щелочной водой, 2%-го раствора гидрокарбоната натрия, эвкалиптового масла.

Медикаментозное лечение

Антибактериальная терапия. Результаты исследований, построенных на принципах доказательной медицины, не дают оснований считать, что антибиотики способствуют достижению ремиссии при остром неосложненном бронхите, так как подавляющее большинство случаев острого бронхита имеет вирусную этиологию [2]. Присоединение бактериальной инфекции часто происходит у пожилых больных, лиц страдающих сахарным диабетом, хроническими декомпенсированными заболеваниями внутренних органов, получающих большие дозы кортикостероидов, цитостатики и т.д. Признаком присоединения бактериального воспаления считается появление гнойной мокроты. В таких случаях назначение антибиотиков вполне обоснованно. Предпочтение должно отдаваться группе макролидов, поскольку среди бактериальных возбудителей острого бронхита чаще всего фигурируют

атипичные респираторные патогены [3]. Новое поколение фторхинолонов (левофлоксацин) хорошо подавляет грамположительную и грамотрицательную флору, а также внутриклеточные возбудители, и поэтому может с успехом применяться при лечении ОБ. Как правило, антибиотики при лечении ОБ используют перорально. Парентеральное применение антибактериальных средств показано при предполагаемом нарушении всасываемости или в тяжелых, осложненных случаях.

Мукорегуляторы. Основой патогенетической терапии бронхитов является назначение средств, влияющих на продукцию и свойства мокроты, – мукорегуляторов. При лечении больных ОБ возникает необходимость применения препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращающих мукостаз, улучшающих мукоцилиарный клиренс. С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических (мукорегуляторных) препаратов, к которым относятся три группы препаратов: амброксол и его производные; карбоцистеин и его производные; ацетилцистеин и его производные [4].

Наиболее хорошо изученным муколитиком является амброксол, который представляет собой активный метаболит бромгексина. Одним из таких препаратов, широко используемых в терапевтической практике, является Амбросан® (амброксол), который разработан компанией «PRO. MED.CS Praha a.s.». Амброксола гидрохлорид, являющийся основой препарата, разжижает мокроту за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, повышает выработку сурфактанта, что также нормализует реологические параме-

тры мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Препарат непосредственно стимулирует движение ресничек эпителия бронхов и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Амброксол нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой бронхов, способствует уменьшению кист слизистой и активирует продукцию серозного компонента [5].

Таким образом, Амбросан® (амброксол) способствует продукции качественно измененного секрета. Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA. Амброксол оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарными клетками медиаторов воспаления, а также повышает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность. Доказано, что амброксол обладает противоотечным и противовоспалительным действием, эффективно способствует купированию острого бронхита [6].

Поскольку Амбросан® (амброксол) используется при лечении больных с обструктивным бронхитом, представляет интерес влияние препарата на течение бронхообструктивного синдрома. K.J. Weissman и соавт. показали статистически значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на фоне приема амброксола [7]. У больных бронхиальной астмой и ХОБЛ улучшение реологических свойств мокроты приводит к более выраженной положительной динамике показателей функции внешнего дыхания, что отражает возможность более активно влиять на улучшение показателей функции внешнего дыхания при данной патологии. Амброксол широко используется при респираторных заболеваниях бактериальной этиологии. Ряд исследований посвящен изучению эффективности сочетанного применения амброксола и антибиотиков. Показано, что сочетание препарата с антибиотиками имеет преимущество

перед использованием одного антибиотика. Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в секрете бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких. В контролируемых исследованиях было выявлено, что сочетание амброксола с такими антибиотиками, как амоксициллин, доксициклин и цефалоспорины, приводит к повышению их концентрации в бронхиальном секрете у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Поэтому применение препарата вполне целесообразно при воспалительных процессах, имеющих инфекционную природу [1, 8].

Результаты клинических наблюдений показывают, что Амбросан® является эффективным препаратом, обладающим муколитическим эффектом, улучшающим expectorацию мокроты и снижающим интенсивность кашля. Применение Амбросана® способствует более быстрой ликвидации симптомов обострения бронхолегочного процесса, облегчает состояние больных. Положительная динамика клинических симптомов сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания. Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями у взрослых больных. Препарат достаточно хорошо переносится больными любого возраста.

Особенностью фармакокинетики Амбросана® после приема внутрь является его быстрая и почти полная всасываемость. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 30 мг (4 мл раствора) 3 раза в день. Эффект Амбросана® возникает через 1-2 часа после приема и продолжительность действия после приема одной дозы составляет 6-12 ч. Амбросан® способен проникать в цереброспинальную жидкость, через плаценту, а также в грудное молоко. При этом важно учитывать, что препарат имеет высокий уровень безопасности и может применяться у беременных женщин (во втором и третьем триместре) и новорожденных детей [6]. Важными эффектами Амбросана® являются облегчение боли в груди при кашле (вследствие уменьшения его интенсивности), ускорение проникнове-

ния антибиотиков в легочную ткань, улучшение местного иммунитета респираторного тракта. Препарат имеет большой срок годности: раствор для приема внутрь 50 и 100 мл – 3 года. Наличие лекарственной формы Амбросана® в виде капель для приема внутрь позволяет провести оптимальный курс лечения в зависимости от возраста пациента и его индивидуальных особенностей, что очень важно в педиатрической практике [9].

Одним из условий при терапии препаратом Амбросан® является соблюдение питьевого режима: следует использовать дополнительное количество жидкости для более эффективного разжижения мокроты. Также при использовании Амбросана® необходимо проведение дыхательной гимнастики и так называемого активного «откашливания», являющихся элементами кинезотерапии. При сочетанном применении Амбросана® и кинезотерапии муколитический эффект наступает быстрее, мокрота становится менее вязкой и эффективнее удаляется из дыхательных путей, тем самым сокращаются сроки заболевания [10]. Длительность лечения препаратом Амбросан® выбирается индивидуально, в зависимости от показаний и характера заболеваний, в среднем она составляет 4-5 дней. Если в клинической картине заболевания отмечается положительная динамика (исчезает кашель, уменьшается количество мокроты, она становится менее вязкой, исчезают хрипы в легких), то препарат целесообразно сразу отменить, т.к. продолжение его приема будет стимулировать секрецию слизи и провоцировать кашель. При сухом приступообразном кашле, который сопровождает обычно начало ОРВИ, назначение препарата Амбросан® также оправданно для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей [11].

Таким образом, Амбросан® является эффективным и безопасным препаратом, который может успешно использоваться для лечения кашля при ОБ, ОРВИ или ОРЗ у взрослых и детей различных возрастных групп.

*Список литературы
находится в редакции*



Показания к применению

- Острый и хронический бронхит
- Трахеит, ларингит, фарингит
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты

Способ применения и дозы

Таблетки

Внутрь, во время приема пищи, с небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет назначают - по 1 таб X 3 раза в сутки в первые 2-3 дня, затем по 1 таб X 2 раза в сутки или по ½ таб X 3 раза в сутки, детям 6-12 лет - по ½ таб X 2-3 раза в сутки. Не рекомендуется применять без врачебного назначения более чем в течение 4-5 дней.

Капли

Взрослым и детям старше 12 лет назначают: 30 мг (4 мл раствора) 3 раза в день, т.е. 140 капель 3 раза в день. Детям от 6 до 12 лет: 15 мг (2 мл раствора) 2-3 раза в день, т.е. 70 капель 2-3 раза в день. Детям от 2 до 6 лет: 7,5 мг (1 мл раствора) 3 раза в день, т.е. 35 капель 3 раза в день. Детям до 2 лет: 7,5 мг (1 мл раствора) 2 раза в день, т.е. 35 капель 2 раза в день. Длительность лечения препаратом Амбросан капли определяется индивидуально в зависимости от показаний и характера заболеваний.

АМБРОСАН® - средство от кашля

Амброксол

Теперь и в каплях

Побочное действие

Обычно хорошо переносится

Редко: аллергическая реакция, диарея, сухость во рту и дыхательных путях, экзантемы, дисурия

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения

I триместр беременности и период лактации

Таблетки детям до 6 лет

Особые указания

Беременная и кормящая грудью женщина может употреблять препарат только по рекомендации врача

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Перед применением
ознакомьтесь с инструкцией по применению



PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в Р.К. ТОО "PRO.MED.CS"
г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9
Тел.: 8 727 260 89 36

Регистрационные удостоверения РК-ЛС-5-№0014902 от 02.12.2009
РК-ЛС-№003302 от 30.05.2011 РК-ЛС-№0014903 от 02.12.2009
Разрешение на розничную продажу № 3446 от 24.05.2012

Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля



Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В.
Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Заболевания, связанные с инфекционным поражением дыхательных путей, – наиболее частая причина обращений к семейному врачу. Максимальный рост заболеваемости отмечается осенью и зимой. Большинство пациентов на приеме у врача в этот период – это больные с острыми респираторными заболеваниями.

Группа острых респираторных заболеваний имеет различную этиологию и в большинстве случаев сходные клинические признаки. Одной из основных жалоб пациентов является кашель, представляющий собой первую по частоте причину обращения к врачу во многих странах мира. Он может возникать как на начальной стадии, так и в разгар заболевания, быть сухим или влажным, ухудшать качество жизни больного, а в ряде случаев – обуславливать развитие угрожающих жизни осложнений и существенно влиять на течение основного заболевания. Сам по себе кашель является защитной реакцией организма, направленной на освобождение дыхательных путей от инородных тел или секрета, когда активность мерцательно-эпителия снижена.

Механизм формирования кашля достаточно сложный: это рефлекс, возникающий при раздражении рецепторов или определенных отделов рефлекторной дуги и представляющий собой резкий выдох.

Одними из первых активируются чувствительные нервные окончания, которые расположены в ротовой полости, затем рецепторы придаточных пазух носа, гортани, голосовых связок, глотки, наружного слухового прохода,

евстахиевой трубы, трахеи и ее бифуркации, плевры, перикарда, диафрагмы, дистальной части пищевода и желудка. В легочной ткани кашлевые рецепторы отсутствуют, что объясняет отсутствие кашля в определенные периоды течения некоторых разновидностей пневмонии.

Дуга кашлевого рефлекса состоит из пяти компонентов:

- кашлевых рецепторов;
- афферентных нервов;
- кашлевого центра;
- эфферентных нервов;
- дыхательных мышц.

Кашлевой центр располагается в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами возвратного гортанного, диафрагмального и спинномозговых нервов, идущих к мышцам-эффекторам: мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса.

Кашлевые рецепторы дыхательных путей представлены двумя типами нервных окончаний: ирритантные рецепторы и С-волокна. Ирритантные рецепторы расположены в дыхательных путях проксимально и возбуждаются под действием экзогенных раздражителей (механических, химических, термических), а так называемые С-волокна расположены

дистально, в толще гладких мышц бронхиальной стенки, и активируются под влиянием эндогенных раздражителей (медиаторов воспаления – простагландинов, брадикининов, субстанции Р и др.). По афферентным путям блуждающего нерва раздражение передается в кашлевой центр, располагающийся в продолговатом мозге вблизи дыхательного центра, а оттуда по эфферентным двигательным путям поступает к дыхательным мышцам грудной клетки, брюшного пресса, диафрагме и мышцам гортани.

Можно выделить следующие причины, вызывающие кашель:

- раздражение рецепторного аппарата слизистой респираторного тракта;
- обструкция дыхательных путей различного генеза;
- сдавление дыхательных путей извне;
- раздражение рецепторов реберной и париетальной плевры;
- раздражение рецепторного аппарата медиастинального комплекса.

В большинстве случаев наличие кашля указывает на поражение дыхательных путей. Вместе с тем, данный рефлекс является симптомом многих болезней, не-

которые из которых не связаны с поражением органов дыхания. Следовательно, для эффективного лечения кашля необходимо установить причину его появления (рис. 1).

Кашель может быть разной интенсивности, продолжительности, а также различаться по наличию и характеру мокроты. Таким образом, существует несколько классификаций кашля (рис. 2-5).

Среди инфекций нижних дыхательных путей кашель может быть первым признаком гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальной (РС) инфекции.

При гриппе на ранних стадиях имеет место сухой кашель, затем он становится влажным (при развитии осложнений возможно появление гнойной мокроты), сопровождается болью за грудиной. При парагриппе данный симптом регистрируется с первых дней. Для этого заболевания характерен лающий, мучительный кашель. Низкий, грудной, влажный кашель сопровождает РС-инфекцию. Во всех перечисленных случаях заболеваний кашель возникает на фоне выраженной интоксикации организма (высокой температуры, головной боли, разбитости). Кашель на фоне трахеита звонкий, сопровождается болезненностью за грудиной, появляется либо спонтанно, либо при вдыхании холодного воздуха или дыма; при этом может повышаться температура и ухудшаться общее состояние больного.

Острый кашель является одним из первых признаков острого бронхита. Он влажный с водянистой, а затем со слизистой мокротой, звонкий, глубокий. Чаше

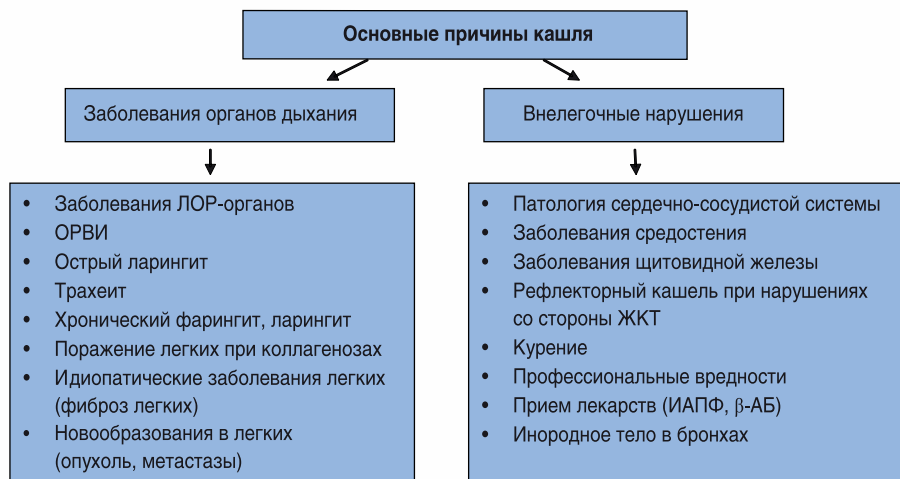


Рисунок 1. Легочные и не связанные с патологией дыхательной системы причины кашля

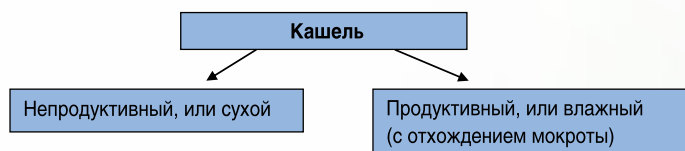


Рисунок 2. Классификация кашля, основанная на характере последнего



Рисунок 3. Классификация кашля с позиции интенсивности симптома

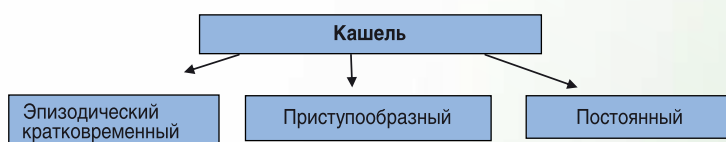


Рисунок 4. Классификация кашля, базирующаяся на его продолжительности



Рисунок 5. Классификация кашля с учетом его длительности

всего температура тела повышается незначительно, возможно умеренное затруднение дыхания, астения.

Хронический кашель сопровождается хронические бронхиты. Он приглушенный, обостряется в условиях низких температур и в помещениях с загрязненным воздухом, чаще возникает в утренние часы. При длительном течении болезни кашель приобретает продуктивный характер (сопровождается выделением гнойной мокроты). Кашель может быть единственным симптомом заболевания; изредка фиксируется незначительное повышение температуры.

При пневмонии влажный глухой кашель может возникать с первых дней болезни. Выраженность интоксикации зависит от объема поражения легочной ткани, тяжести течения как основного, так и сопутствующего заболевания.

Бронхиальная астма сопровождается приступами удушья. Характерно сезонное обострение кашля или таковое при контакте с аллергеном. Во время приступа выделяется небольшое количество вязкой, стекловидной мокроты. Кашель и приступы удушья могут быть единственными симптомами заболевания.

При наличии у пациента различных аллергических заболеваний – атопического дерматита, пищевой аллергии и т.д. – при появлении кашля, даже без типичных приступов удушья, можно заподозрить кашлевой вариант бронхиальной астмы. Кашель при этом сухой, малопродуктивный, частый, интенсивный, нарушает качество жизни больного, провоцируется холодным воздухом, резкими запахами, гипервентиляцией. Для диагностики кашлевого варианта бронхиальной астмы необходимо провести провокационный тест с метахолином или гистамином.

Синдром постназального затекания (СПНЗ) также является достаточно частой причиной воз-

никновения кашля. При СПНЗ он сухой, возникает преимущественно ночью и утром, усиливается ночью, а также в положении лежа на спине, характеризуется наличием секрета в глотке. Чаще всего приводят к СПНЗ хронический ринит, полипоз носа или хронический синусит. При хроническом синусите и хроническом рините преобладает ночной кашель, в случае хронического фарингита он развивается на фоне постоянного першения и покалывания в горле.

Семейному доктору необходимо внимательно обследовать пациентов с жалобами на кашель с появлением следов крови в мокроте. В первую очередь необходимо исключить туберкулез легких. При данном заболевании в начале болезни отмечается навязчивое покашливание, далее сухой или влажный мучительный кашель, который усиливается в ночное время; отмечается потеря массы тела, длительное повышение температуры тела (37,5-38°C), ночной озноб и повышенное потоотделение.

Продолжительный хронический кашель также может быть единственным симптомом рака легкого; в ряде случаев он сочетается с потерей массы тела и болью в груди, умеренно повышенной в течение длительного периода температурой тела. Кашель при раке легкого сухой, но в дальнейшем приобретает продуктивный характер (с гнойной мокротой).

Кровянистая мокрота цвета малинового желе – один из признаков рака бронхов.

При обследовании детей следует помнить, что кашель может быть проявлением аскаридоза: в период легочной миграции глистов аскарид может возникнуть сухой кашель, который исчезает через несколько недель; кроме того, могут повыситься температура, появиться аллергические высыпания на коже. Схожая симптоматика аскаридоза отмечается у взрослых.

Первое место в структуре вне-легочных причин кашля занимает

сердечная недостаточность. Кашель чаще всего появляется вместе с одышкой при физических нагрузках, сухой, мучительный. Может возникать ночью, напоминая кашель при бронхиальной астме, но при СН он проходит или значительно уменьшается при принятии вертикального положения тела. Как правило, в анамнезе присутствуют указания на заболевания сердечно-сосудистой системы, жалобы на сильную одышку, периферические отеки, нарушение работы сердца.

Прием некоторых лекарств, в частности неселективных β -адреноблокаторов (β -АБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), также может привести к появлению кашля, поэтому в каждом случае обращения больного с кашлем необходимо не только уточнение данных относительно сопутствующей патологии, но и сбор информации о проводимой терапии.

Сухой кашель малой интенсивности, сопровождающийся диспептическими явлениями, усиливающийся после еды, часто проявляющийся при переходе с горизонтального положения в вертикальное, характерен для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3].

Психогенный кашель – сухой, с металлическим оттенком, возникающий только днем, в стрессовых ситуациях, отсутствует во время еды. Психогенный кашель отличается высокой частотой (до 4-8 раз в минуту). Таким образом, постановка правильного диагноза у пациента с кашлем является залогом успешного лечения. Сегодня для характеристики кашля используют ряд оценочных шкал [5].

Наибольшее распространение получила шкала оценки дневного и ночного кашля, где каждому баллу соответствует описание рефлекса по силе и частоте:

0 баллов – отсутствие кашля в дневное и ночное время;

1 балл – единичные кашлевые толчки, в том числе ночью;

Таблица. Роль цитокинов при ОРИ

Цитокины	Функция при ОРИ
INF γ , TNF, IL1 β , IL4	Усиление экспрессии молекулы адгезии ICAM-1
TNF, IL1 β , IL6	Повышение секреции муцина
TNF	Стимуляция активности NO-синтазы Индукция лихорадки
IL6	Индукция Th2-ответа Индукция лихорадки

2 балла – редкий кашель в течение дня и ночной кашель, но не чаще чем 2 раза за ночь;

3 балла – частый кашель, не влияющий на дневную активность, но приводящий к прерыванию сна (чаще 2 раз за ночь);

4 балла – частый кашель, снижающий дневную активность, частое прерывание сна из-за ночного кашля;

5 баллов – тяжелый кашель, препятствующий реализации обычной повседневной активности и обуславливающий выраженные нарушения сна.

Помимо балльной оценки кашля существует визуально-аналоговая шкала, схожая со шкалой Борга (от 0 до 10). Пациент самостоятельно отмечает степень выраженности кашля.

Большой интерес представляют опросники качества жизни у больных хроническим кашлем: опросник качества жизни, связанного с наличием кашля; опросник кашля Leicester; опросник влияния хронического кашля.

Кроме того существует так называемый острый опросник, состоящий из 15 вопросов.

1. Какие факторы провоцируют приступ кашля?
2. Что облегчает приступ кашля – прием пищи, питья (какого), постельное тепло, смех, разговор?
3. Есть ли улучшение/ухудшение от движения? Или приступ возникает в покое, в положении лежа?
4. Наблюдается ли улучшение в прохладном помещении или если обмахиваться чем-то?
5. Какой характер кашля? На

что похожи звуки кашля?

6. Регистрируется ли выделение мокроты? Какой вид, цвет, консистенцию, вкус она имеет?
7. Какой цвет лица во время кашля?
8. Есть ли спазмы во время кашля, рвотные позывы?
9. Какая поза наиболее приемлема во время приступа кашля? Есть ли боли в грудной клетке, необходимость придерживать ее руками?
10. Когда чаще возникает кашель – ночью или днем?
11. Возникновение кашля в большинстве случаев фиксируется при переходе из теплого помещения в условия низких температур или наоборот?
12. Присутствуют ли изменения пищевых предпочтений?
13. Как меняется поведение больного при возникновении приступа?
14. Насколько изменилось психическое состояние пациента во время болезни?
15. Опишите симптомы, которые появляются во время приступов кашля [5].

Данные опросники существенно облегчают диагностику кашля и выбор терапии. Для постановки окончательного диагноза необходимо дополнительно использовать современные лабораторные и инструментальные методы.

Кашель представляется варибельным симптомом, возникает как при заболеваниях органов дыхания, так и на фоне патологии других органов и систем. Для адекватного выбора терапии необходи-

мо определить истинную причину кашля и уточнить характеристики (сухой, влажный).

Согласно современным классификациям противокашлевые препараты подразделяются на три группы:

- центрального действия;
- периферического действия;
- обладающие как центральным, так и периферическим механизмами противокашлевого влияния.

Также существует и классификация наркотических и ненаркотических средств от кашля.

Наркотические препараты (морфин, кодеин и их производные, другие опиаты), угнетая дыхательный центр, уменьшают дыхательный объем, что может ухудшить состояние больных, особенно в случаях наличия эмфиземы легких или при бронхиальной астме. Неблагоприятным фактором является развитие зависимости на фоне приема этих лекарственных средств. Следовательно, наркотические противокашлевые препараты применяются, когда другие оказались недостаточно эффективны. Ненаркотические противокашлевые лекарственные средства не влияют на дыхательный центр, не вызывают зависимости, могут использоваться у детей.

В механизме развития кашля, как уже говорилось выше, принимают участие два вида рецепторов: ирритантные рецепторы и С-волокна. Именно влияние на ирритантные рецепторы, которые активируются медиаторами воспаления, являются основным патогенетическим звеном развития кашля при инфекциях нижних дыхательных путей.

Среди ключевых медиаторов воспаления принято выделять фактор активации тромбоцитов, гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены) и цитокины. Роль большинства цитокинов при острых респираторных инфекциях (ОРИ) на сегодня хорошо изучена (табл.).

Под действием провоспалительных факторов возникает ги-

персеция слизи, нарушается мукоцилиарный клиренс, что приводит к развитию бронхиальной обструкции и бронхоспазму.

Учитывая влияние провоспалительных факторов в развитии кашля, применение противовоспалительных лекарственных средств представляется некоторым исследователям оправданным. К данной группе относятся кортикостероиды (КС) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Следует отметить, что ни один из данных препаратов не имеет достаточного эффекта в лечении кашля в силу отсутствия влияния на эндогенные факторы, вызывающие раздражение слизистой оболочки бронхов. Так, НПВП, блокируя циклооксигеназный путь, уменьшают синтез простагландинов, что, в свою очередь, увеличивает синтез лейкотриенов. Кортикостероиды вызывают серьезные побочные действия, при этом не блокируя в полной мере механизмы развития кашля. В силу указанных причин широкое их применение в случае кашля не рекомендуется.

В лечении острых и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и дыхательных путей, в том числе сопровождающихся кашлем, может использоваться фенспирида гидрохлорид (Инспирон), который лишен побочных эффектов КС и НПВП. Он уменьшает синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, оказывая таким образом противовоспалительное действие; способен регулировать синтез других цитокинов и гистамина. Препарат ингибирует фактор некроза опухоли, снижает образование факторов хемотаксиса, уменьшает миграцию клеток воспаления. Кроме того, Инспирон блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и препятствуя развитию отека; снижает количество бронхиального секрета; уменьшает экссудацию и отек слизистой оболочки респираторного тракта; умень-

шает выделение слизи из носа. Ингибируя α_1 -адренорецепторы, Инспирон снижает вязкость мокроты, нормализуя таким образом мукоцилиарный клиренс. Благодаря такому механизму действия Инспирон переводит сухой непродуктивный кашель во влажный и далее обеспечивает его прекращение [12].

Фенспирид обладает рядом важных эффектов в лечении респираторных заболеваний: противовоспалительным, антигистаминным, антибронхоконстрикторным действием, нормализует реологические свойства мокроты, уменьшает ее объем, что приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и способствует лучшему очищению дыхательных путей [11].

Препарат широко изучен в ежедневной практике; подтверждены его высокая клиническая эффективность (в 88-89% случаев), в том числе при монотерапии острых респираторных инфекций, безопасность во всех возрастных группах [4].

Также высокую эффективность продемонстрировал фенспирид у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Назначение препарата данной категории больных имело ряд преимуществ: снижалась выраженность основных симптомов ХОБЛ (кашля [10], мокроты, хрипов, одышки [7]); уменьшалось количество обострений [9]; замедлялось снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) [10]; уменьшалась потребность в ингаляции салбутамола; улучшалось качество жизни пациентов с ХОБЛ [8].

Полученные результаты масштабных исследований подтверждают целесообразность длительного применения фенспирида гидрохлорида в базисной терапии больных ХОБЛ на всех стадиях заболевания, что явилось основанием для внесения данного препарата в протокол лечения ХОБЛ (приказ МЗ Украины от 19.03.2007 г. №128).

Особого внимания заслуживают доказанные эффективность и безопасность применения фенспирида в педиатрии [1]. Так, в результате проведенного открытого многоцентрового исследования фенспирида гидрохлорида в комплексном лечении внегоспитальных пневмоний (ВП) у детей и подростков в раннем реабилитационном периоде был сделан вывод о его выраженном противовоспалительном эффекте и некотором мукоактивном и противокашлевом влиянии.

Фенспирида гидрохлорид может использоваться в качестве основного противовоспалительного лекарственного средства в лечении неразрешившихся ВП по окончании курса антибактериального лечения.

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Инспирон (фенспирида гидрохлорид) производства корпорации «Артериум», характеризующийся доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. Он выпускается в двух формах – таблетированной и сиропе. В отличие от оригинального препарата, в состав сиропа Инспирон не входят красители, что делает данный препарат более безопасным для применения у детей. Учитывая многогранность действия и высокую безопасность препарата Инспирон, его можно назначать для успешного лечения кашля, как у детей, так и у взрослых в случае:

- острых и хронических воспалительных процессов ЛОР-органов и дыхательных путей (отита, синусита, ринита, фарингита, трахеита, ринотрахеобронхита, бронхита);
- бронхиальной астмы (в составе комплексной терапии);
- сезонного и круглогодичного аллергического ринита;
- респираторных проявлений кори, гриппа;
- коклюша (как симптоматическое лечение).

*Список литературы
находится в редакции*

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



30-31 октября г. Алматы,
Дом приемов «Бакшасарай»
1 ноября г. Шымкент,
Театр оперы и балета



**Ведущие ученые
Казахстана,
России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, эндокринология,
педиатрия, урология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

SANOFI 

Генеральные информационные партнеры

Информационные партнеры

Человек и Лекарство –
Научно-популярный
тематический журнал **Казахстан**

**КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**

КМЖ
Казахстанский медицинский журнал

**Издательство
Здравоохранение
Казахстана**

**ГЛАВНЫЙ
ВРАЧ**
Казахстана

**МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ
КАЗАХСТАНА**

**ФАРМАЦИЯ
КАЗАХСТАНА**

**Фармацевтическое
обозрение** Казахстана
www.pharmreview.kz

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18

e-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

«Язык одышки» – новый метод диагностики бронхолегочных заболеваний



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

Одышка – симптом, часто встречающийся в практике врачей-терапевтов, пульмонологов, кардиологов. Десятки миллионов больных во всем мире испытывают это ощущение как в острых ситуациях (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, приступ бронхиальной астмы (БА) и т.д.), так и при хронических заболеваниях, в перечень которых можно смело внести подавляющее большинство болезней бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Одышка является основной причиной, ограничивающей физическую активность больных, и наиболее важным фактором, влияющим на качество жизни. Именно одышка часто становится главным мотивом обращения пациента к врачу; это один из самых инвалидизирующих симптомов.

Ощущение одышки возникает в результате поступления в дыхательный центр, который находится в стволе головного мозга, сенсорной информации от разнообразных рецепторов, расположенных в эпителии дыхательных путей, легочном интерстиции, эндотелии легочных сосудов, надкостнице, сухожилиях и сочленениях грудной клетки, эндотелии магистральных артерий и аорты, мышечной ткани. В результате обработки респираторных сигналов с учетом ситуационных, интеллектуальных и поведенческих влияний формируется окончательное ощущение человеком своего дыхания. В отличие от других жизненно важных функций дыхание регулируется не только дыхательным центром, но и произвольными сигналами, исходящими из коры головного мозга, т.е. человек может в определенной степени контролировать свое дыхание. Поэтому любые субъективные ощущения, связанные с дыханием, так же могут влиять на частоту и паттерн дыхания, как и не зависящие от сознания патофизиологические процессы.

При разных заболеваниях одышка воспринимается по-разному, отличаясь от обычного учащения дыхания

на фоне физической нагрузки у здоровых лиц. Однако реакция человека на одышку определяется не только физиологическими, но и культурологическими и социальными факторами.

Восприятие одышки самим больным представляет собой сложный процесс, состоящий из осознания своих ощущений, формирования отношения к ним и поведения, продиктованного этим отношением. Всё вместе это отражает понимание пациентом своей болезни и ответную реакцию на нее.

Несмотря на субъективный характер восприятия одышки, ее можно измерить. По мнению многих зарубежных авторов, объективизация одышки должна стать неотъемлемой частью обследования пациента и мониторингирования эффективности лечения на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Методы оценки одышки можно разделить на качественные и количественные. Количественные способы оценки одышки – это использование разнообразных шкал и вопросников. Качественная оценка одышки выполняется с помощью изучения словес-

ных (вербальных) ее характеристик. Этот метод получил название «язык одышки».

При беседе с больным врач, как правило, оценивает интенсивность одышки, но не придает большого значения словесным формулировкам, которые использует пациент, рассказывая о своих дыхательных ощущениях. Распространенные в настоящее время в клинической и исследовательской работе шкалы для количественной оценки одышки также отражают только интенсивность этого симптома и не затрагивают качественных характеристик. Единственным имеющимся сегодня методом качественной оценки одышки является «язык одышки».

При одном и том же заболевании больные могут по-разному воспринимать и описывать свою одышку в зависимости от уровня интеллекта, образования, профессии и других социальных факторов. Вместе с тем известно, что качественные характеристики одышки тесно связаны с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе возникновения этого симптома, т.е. с самим заболеванием. Эта взаимосвязь впервые была

выявлена в 1990 г. P.M. Simon et al., они являются основателями системы вербальных характеристик дыхательных ощущений («языка одышки»), которая на основании словесных описаний одышки, сделанных пациентом, позволяет предположить ведущий патофизиологический механизм этого симптома. P.M. Simon et al. проанализировали описания одышки при разных видах нагрузки на дыхательную систему (задержка дыхания, ингаляция углекислого газа, гиповентиляция, резистивная нагрузка, эластическая нагрузка, волевое увеличение функциональной остаточной емкости легких, волевое ограничение дыхательного объема, физическая нагрузка), сделанные здоровыми лицами и пациентами с различными сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями, в результате чего был сформирован перечень основных качественных характеристик одышки, разные комбинации которых свойственны конкретному заболеванию (таблица).

Сочетание нескольких дыхательных ощущений почти при каждом из приведенных в таблице состояний свидетельствует о том, что, во-первых, одышка представляет собой сумму нескольких ощущений, а во-вторых, даже в рамках одного заболевания одышка может быть обусловлена несколькими патофизиологическими механизмами.

Вместе с тем для каждого заболевания было получено только одно сочетание словесных характеристик одышки, из чего авторы сделали вывод, что

взаимосвязь между определенным дыхательным ощущением и заболеванием имеет патофизиологическую основу. Наконец, наличие одинаковых описаний одышки при разных заболеваниях свидетельствует о вовлечении одних и тех же групп рецепторов и сходных путях передачи нервных импульсов при этих заболеваниях. Более того, при одном и том же заболевании ощущения одышки могут изменяться на разных его стадиях, и наоборот, при разных вариантах обструктивных заболеваний органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), БА) одышка может иметь разные качественные характеристики в связи с тем, что обструкция при этих состояниях имеет разный патогенез.

Таким образом, были проведены параллели между ощущением одышки и лежащими в ее основе патофизиологическими механизмами. Так, жалобы пациента на одышку по типу **сдавления в грудной клетке** повышают вероятность того, что причиной одышки является бронхоконстрикция за счет стимуляции сенсорных вагусных рецепторов в легких. Необходимость прикладывать **усилие при дыхании** возникает при усилении импульсации из дыхательного центра к дыхательной мускулатуре и может отражать неудовлетворительное функциональное состояние дыхательных мышц. Ощущение **частого и поверхностного дыхания** возникало у здоровых добровольцев на фоне физической нагрузки с внешним сдавлением грудной клетки (ими-

тация респиративных нарушений), следовательно, это ощущение свойственно больным с респиративными нарушениями легочной вентиляции. Причиной частого поверхностного дыхания является недостаточное растяжение легочной ткани, в результате чего объем легких не может адекватно увеличиться и дыхание учащается.

Потребность сделать вдох возникает при гиперкапнической стимуляции дыхательного центра, например при задержке дыхания или другом факторе повышения уровня CO_2 в артериальной крови.

Начиная с 1990-х годов «язык одышки» изучался в разных странах мира у больных ХОБЛ, БА, интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), при хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также на фоне разных видов нагрузки у здоровых добровольцев. Суммируя результаты исследований, можно выделить наиболее типичные словесные характеристики одышки при разных заболеваниях. Так, **при ХОБЛ** типичными дыхательными ощущениями на фоне физической нагрузки являются «недостаточно глубокий вдох», «поверхностное дыхание», «трудно вдохнуть», «задыхаюсь», «необходимость прикладывать усилие при дыхании». Эти ощущения связаны с динамической гиперинфляцией легких и ее негативным влиянием на механику дыхания (увеличение функциональной остаточной емкости, нарастание динамической компрессии дыхательных путей, повышение внутреннего

Таблица. Зависимость словесных характеристик одышки от заболевания (по Simon P.M. et al., 1990)

Кластер	Сосудистые	Неврологические	ХСН	Беременность	ИЗЛ	БА	ХОБЛ
Затруднение вдоха	×	×					
Изменение глубины дыхания				×		×	
Задыхаюсь		×			×		×
Частое дыхание	×		×				
Затрудненный выдох						×	
Концентрация внимания на дыхании						×	
Удушье			×				
Нехватка воздуха			×	×			×
Тяжелое дыхание		×	×			×	×
Усилие при дыхании		×		×	×		×
Поверхностное дыхание		×			×		

Обозначения: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

положительного конечноэспираторного давления, увеличение нагрузки на дыхательные мышцы), а также со снижением эластичности легочной ткани при эмфиземе, что приводит к дисбалансу между дыхательным усилием и объемом вентиляции.

У больных БА чаще встречаются ощущения сдавления или сжатия в грудной клетке, связанные с бронхоспазмом как ведущим патофизиологическим механизмом одышки при этой патологии; при утяжелении бронхиальной обструкции и развитии динамической гиперинфляции легких, при которой возрастают работа дыхания и нагрузка на дыхательные мышцы, появляется ощущение затрудненного вдоха. Чувствительность ощущения «сжатие грудной клетки» для БА (т.е. вероятность выявления БА на основании этого описания у больных, действительно имеющих это заболевание) составляет 86%, а для ХОБЛ – 7%. Специфичность этого описания для БА (т.е. вероятность исключения этого заболевания на основании указанного описания у больных, действительно не имеющих БА) составляет 69%, для ХОБЛ – 64%. Иначе говоря, примерно 86% больных, жалующихся на ощущение сжатия грудной клетки, страдают БА, а не ХОБЛ, и примерно 69% больных, не испытывающих этого ощущения, не имеют БА. Другое описание – «не могу сделать глубокий вдох» – высокоспецифично для ХОБЛ (72%) и менее специфично для БА (61%), но имеет низкую чувствительность для обоих заболеваний (37 и 50% соответственно). Все эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на то что и ХОБЛ, и БА являются обструктивными заболеваниями, механизм бронхиальной обструкции при них различен.

При ИЗЛ пациенты описывают свою одышку как необходимость прикладывать дополнительное усилие при дыхании, недостаточный вдох, затруднение вдоха, частое и поверхностное дыхание. В основе

таких ощущений лежит невозможность увеличения легочных объемов соответственно повышению вентиляционных потребностей, особенно при физической нагрузке. По данным сотрудников НИИ пульмонологии ФМБА России З.М. Мерзоевой и соавт., больные идиопатическим легочным фиброзом описывают одышку как «нехватка воздуха», «хочется вдохнуть глубже», «нуждаюсь в большем дыхании».

При нервно-мышечных нарушениях нормальные инспираторные импульсы, исходящие из дыхательного центра, вызывают у больного ощущение поверхностного дыхания как следствие мышечной слабости и повышения эластической нагрузки на грудную клетку. Похожие дыхательные ощущения возникают при дисфункции дыхательных и скелетных мышц у больных тяжелой ХОБЛ, при ИЗЛ и при бронхолегочной патологии на фоне системных ревматических заболеваний (системной склеродермии, дерматомиозита и др.), поскольку при всех этих состояниях механизм развития одышки одинаков.

Больные с ХСН жалуются на «удушие» в покое, «частое дыхание», «нехватку воздуха», необходимость прикладывать усилие при дыхании во время физической нагрузки. Данные об изменениях легочной функции у больных с ХСН противоречивы, поэтому трудно объяснить дыхательный дискомфорт одним патофизиологическим механизмом. По мнению разных авторов, качественные характеристики одышки при физической нагрузке у больных ИБС, стенокардией или сочетанной сердечно-легочной патологией весьма схожи как по описаниям, так и по частоте встречаемости этих описаний. Единственным отличительным свойством одышки у больных стенокардией является ее сочетание с болью за грудиной. Тем не менее легочные заболевания и ХСН считаются двумя самыми частыми причинами одышки, и в подавляю-

щем большинстве случаев дифференциация этих состояний представляет немалые трудности в клинической практике. Помимо описаний одышки определенную помощь могут оказать тщательный сбор анамнеза, данные врачебного осмотра, анализ ЭКГ и рентгенографии легких, хотя все эти исследования неспецифичны.

Таким образом, знание «языка одышки» помогает еще до выполнения инструментальных исследований предположить основные механизмы, являющиеся причиной дыхательного дискомфорта, и провести предварительную дифференциальную диагностику заболеваний. В то же время необходимо подчеркнуть, что, во-первых, в отличие от лабораторно-экспериментальных условий, в которых каждый провоцирующий стимул четко контролируется, в реальной жизни у пациентов с одышкой, как правило, имеется сочетание нескольких патофизиологических механизмов. Во-вторых, словесные описания одышки в языке каждого народа имеют свои особенности, поскольку в любом языке есть слова, которые невозможно перевести на другие языки. Например, «язык одышки», составленный во Франции и Испании, существенно отличается от английского варианта, а в китайском языке в отличие от западноевропейских эмоции выражаются через физические ощущения, что сделало невозможным механический перевод «языка одышки» с английского и потребовало создания перечня вербальных характеристик одышки «с нуля». В свете изложенного использование переводных вариантов «языка одышки» во многих ситуациях представляется некорректным, так как даже высококвалифицированный перевод может содержать описания, не используемые говорящими на данном языке пациентами, и наоборот, упустить важные словесные характеристики одышки, свойственные только данному языку.

Рекомендуемая литература

1. Абросимов В.Н. // Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. В 2-х т. М., 1997. Т. 1. С. 407.
2. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 321.
3. Harver A. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 679.
4. Scano G. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 380.
5. Simon P.M. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 142. P. 1009

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 4*2012.

Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней



Фещенко Ю.И., Гуменюк Н.И.
ГУ «Национальный Институт фтизиатрии и пульмонологии
имени Ф.Г. Яновского АМН Украины», г. Киев

В статье проводится анализ современного состояния проблемы инфузионной терапии и делается вывод, что, инфузионная терапия применяется как в интенсивной терапии, так и во многих других областях медицинской науки. Основными задачами неинтенсивной инфузионной терапии сегодня являются улучшение микроциркуляции, коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, дезинтоксикация, устранение нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, улучшение доставки лекарств к патологическому очагу и др. Приведена подробная классификация растворов для инфузионной терапии, где предпочтение отдано функциональной (терапевтической) классификации. Показано терапевтическое действие основных инфузионных растворов, что позволило рекомендовать проводить неинтенсивную инфузионную терапию по клинко-патогенетическим синдромам. Инфузионную терапию авторы считают мощнейшим терапевтическим инструментом в патогенетическом лечении почти всех известных заболеваний.

XX век ознаменовался выдающимися открытиями в области теоретической и клинической медицины, которые до неузнаваемости изменили ее и придали ей тот облик, к которому мы быстро привыкли за последние 20-30 лет. Достаточно вспомнить литературные произведения Чехова, Вересаева и Кронина, чтобы зримо представить картины врачевания начала прошлого столетия и сопоставить их с тем, что мы видим сегодня. К числу эпохальных открытий и изобретений, безусловно, относятся рентген, пенициллин, стрептомицин, электрокардиография, искусственная вентиляция легких, инсулин, нитроглицерин, пересадки органов, цитостатики, УЗИ и множество других. Среди этого перечня громких побед очень редко упоминается инфузионная терапия, однако можно категорически утверждать, что без нее современной медицины не существовало бы.

Только благодаря развитию и доведению до совершенства принципов и методов инфузионной терапии удалось не только поднять до невиданных высот хирургию, но и создать принципиально новую медицинскую специальность – реаниматологию, а также добиться побед над многими заболеваниями, ранее считавшимися неизлечимыми. В реаниматологии инфузионная терапия является одним из основных методов лечения, от которого в основном зависит исход интенсивной терапии. Вместе с тем, практически во всех других медицинских специальностях инфузионная терапия применяется как вспомогательный метод лечения, от которого тоже часто зависит исход лечения. Поэтому в данной работе представлены основные задачи и методы неинтенсивной инфузионной терапии.

Современная инфузионная терапия – это самостоятельная об-

ласть медицинских знаний. Она касается очень многих медицинских специальностей и развивается на стыках таких наук, как биохимия, биофизика, молекулярная биология, физиология, химия полимеров и многих других. Суть инфузионной терапии заключается в коррекции нарушений гомеостаза с целью:

- дезинтоксикации;
 - улучшения микроциркуляции и перфузии тканей;
 - устранения нарушений реологических и коагуляционных свойств крови;
 - ликвидации расстройств обмена веществ;
 - улучшения доставки лекарств к патологическому очагу;
 - восполнения объема циркулирующей крови и ликвидации гиповолемии;
 - восстановления водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия.
- Решая эти задачи, инфузион-

ная терапия революционизировала принципы врачебной деятельности и методы лечения всех нозологий, включая такие, как кожные или психические заболевания, поэтому врачи всех без исключения специальностей прибегают к ее использованию уже с первых дней своей деятельности. В каждой области клинической медицины сложились собственные принципы и стереотипы применения средств инфузионной терапии.

До недавнего времени считалось, что инфузионная терапия – это часть трансфузиологии, которая является разделом клинической медицины, изучающим вопросы переливания человеку крови и ее препаратов, а также крове- и плазмозамещающих жидкостей с лечебной целью. Это определение имеет исторические корни, так как клиническая трансфузиология началась с первых опытов переливания крови. Однако сегодня актуальность гемотрансфузий по широко известным причинам не только заметно снизилась, но и вообще подвергается концептуальному пересмотру. Поэтому более импонирующим представляется определение трансфузиологии по О.К. Гаврилову как раздела медицинской науки об управлении функциями организма путем целенаправленного воздействия на морфологический состав и физиологические свойства крови введением органических и неорганических трансфузионных средств.

Для обозначения препаратов, применяемых в инфузионной терапии, в настоящее время принято употреблять два термина, которые, практически, являются синонимами: кровезаменители и плазмозаменители. Появление обоих названий отражает историю развития инфузиологии, однако сегодня они не полностью соответствуют сути характеризваемого объекта. В частности, ни к кровезаменителям, ни к плазмозаменителям не относятся повсеместно используемые дезинтоксикационные препараты или препараты, применяемые для улучшения микроциркуляции или

парентерального питания. Трудно свести только к крове- или плазмозамещению действие комплексных препаратов, способных устранять нарушения электролитного и кислотно-щелочного балансов. Это свидетельствует о том, что инфузионная терапия давно переросла свою первоначальную заместительную роль и обрела новый качественный статус универсальной полифункциональной терапии. Поэтому в отношении средств, используемых для ее осуществления, более целесообразным представляется употребление термина «препараты для инфузионной терапии».

Уже давно предлагались различные классификации препаратов для инфузионной терапии. Так А.А. Багдасаров, П.С. Васильев, Д.М. Гроздов и др. (1970) выделяли средства: 1) для борьбы с шоком; 2) для дезинтоксикации; 3) для парентерального питания.

О.К. Гаврилов (1973, 1976) разделил кровезамещающие средства на следующие классы: 1) корректоры процессов кроветворения (ускорение, торможение, качественные изменения в том или ином ростке, изменения соотношения между ростками); 2) гемокорректоры, моделирующие дыхательные функции крови (переносчики газов крови); 3) регуляторы гемодинамики (наполнители, реокорректоры, гемодилютанты, регуляторы электролитного состава, перфузионные среды, ингибиторы интерорецепторов, стимуляторы рефлексогенных зон и центров регуляции гемодинамики); 4) дезинтоксикаторы (антидоты, гемосорбенты, блокаторы токсинов, регуляторы кислотно-щелочного равновесия); 5) диуретики; 6) средства для парентерального питания (углеводы, жиры, аминокислоты); 7) стимуляторы и ингибиторы защитных функций крови; 8) регуляторы коагулологических свойств крови; 9) стимуляторы и ингибиторы энзимогенеза клеток системы крови.

Для интенсивной терапии весьма актуальна классификация, предложенная А.Н. Филатовым и Ф.В. Баллюзеким еще в 1973 г. Ав-

торы выделили две главные группы инфузионных средств: кристаллоиды и коллоиды. Группу кристаллоидов они подразделили на: а) солевые растворы и б) углеводы и спирты. Коллоиды включают: а) полисахара и полиспирты; б) синтетические полимеры; в) биополимеры; г) белки; д) комплексные растворы. Сегодня число препаратов для инфузионной терапии заметно увеличилось, синтезированы и такие, активные начала которых отличаются иной химической структурой.

И.Н. Мокеев (1998) разработал функциональную классификацию, включающую шесть основных групп. К первой группе относятся препараты для лечения кровопотери, шоков различного генеза, применяемые при операциях для восстановления гемодинамики и микроциркуляции, а также для гемодилюции. Вторая группа кровезаменителей включает дезинтоксикационные инфузионные жидкости. Эти препараты применяются для лечения заболеваний, которые сопровождаются интоксикациями: отравления, ожоги, лучевая болезнь, лейкозы, токсическая диспепсия, дизентерия, гемолитическая болезнь новорожденных, а также болезни печени и почек. К третьей группе относятся препараты, применяемые для парентерального питания. Это белковые гидролизаты, смеси аминокислот, жировые эмульсии, витаминные смеси для парентерального введения. Четвертая группа – кристаллоидные солевые растворы, а также осмодиуретические вещества. Эти средства участвуют в регуляции кислотно-основного равновесия, водно-электролитного обмена и отчасти корректируют состав крови. Над созданием кровезаменителей, которые отнесены к пятой группе – переносчики кислорода, в настоящее время активно работают. И, наконец, шестая группа – кровезаменители комплексного действия.

Поэтому современная классификация препаратов для неинтенсивной инфузионной терапии нам представляется следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Функциональная (терапевтическая) классификация инфузионных препаратов

Группа	Подгруппа	Препарат
1. Протившоковые (восполняющие объем циркулирующей крови)	1.1. Препараты гидроксиэтил-крахмала (ГЭК)	Хетакрахмалы: плазмастерил; стабизол Пентакрахмалы: гекодез; рефортан; хаэс-стерил Тетракрахмалы: волютенз; волювен; волекам
	1.2. Препараты декстранов	Полиглюкин Тензитон Реополиглюкин
	1.3. Препараты многоатомных спиртов	Сорбиакт Ксилат Реосорбиакт Лактоксил Глюксил Лактосол
	1.4. Другие	Раствор Рингера Неогемодез Алобумин Перфторан Ионостерил Полиоксидин
2. Корректирующие кислотно-щелочное состояние	2.1. Препараты натрия лактата	Сорбиакт Реосорбиакт Лактоксил Лактосол Раствор Рингер-лактат
	2.2. Бикарбонаты	Натрия гидрокарбонат
	2.3. L-аргинин	Тивортин
	2.4. Буферные препараты	Сода-буфер ТНАМ Трисамин
	2.5. Препараты натрия ацетата	Ксилат Глюксил
	2.6. Другие	Мафусол Реамберин
3. Восстанавливающие реологические свойства крови	3.1. Препараты многоатомных спиртов	Реосорбиакт Сорбиакт Ксилат Латрен Тивортин
	3.2. Препараты декстранов	Реополиглюкин
4. Корректирующие водно-электролитный обмен	4.1. Препараты калия	ГИК (Глюкоза и калий) Камагинат Калия и магния аспарагинат Раствор Амбурже
	4.2. Сбалансированные электролитные растворы	Реосорбиакт Раствор Рингера Раствор Хартмана Сорбиакт Ксилат Лактоксил
	4.3. Другие	Дисоль Раствор натрия хлорида Хлосоль Ацесоль Трисоль

Группа	Подгруппа	Препарат
5. Обеспечивающие парентеральное питание	5.1. Препараты - источники энергии	Сорбилакт Глюксил Глюкоза Лактосол
	5.2. Аминокислотные (пластические) препараты	Аминол Инфезол Аминосол Аминоплазмаль Аминостерил Полиамин
	5.3. Жировые эмульсии	Липофундин
6. Осмотические диуретики	6.1. Препараты сорбитола	Сорбилакт
	6.2. Препараты маннитола	Маннит
7. Растворители для инфузионного введения лекарственных препаратов	7.1. Основные	Раствор натрия хлорида изотонический Раствор Рингера Раствор Рингера лактатный
	7.2. Дополнительные	Глюкоза ГИК Раствор Рингера лактатный Камагинат
8. Комплексные инфузионные растворы		Реосорбилакт Сорбилакт Ксилат Латрен Лактосол Глюксил
9. Дезинтоксикационные растворы		Реосорбилакт Сорбилакт Ксилат Лактоксил Ионостерил Гекодез Раствор Рингера Полиоксидин Глюксил Неогемодез
10. Инфузионные растворы специального действия	10.1. Инфузионные антибиотики	Моксифлоксацин (Мовилокс, Авелокс) Левифлоксацин (Лефлоцин, Таванник, Левифлокс) Офлоксацин (Таривид, Заноцин) Ципрофлоксацин (Ципробай, Ципринол, Цифран, Ципро) Имипинем (Тиенам) ПАСК (ПАСКОНАТ) Гатифлоксацин (Бигафлон)
	10.2. Противогрибковые средства	Флуконазол (Дифлюкан, Медофлюкон, ФЦН-200)
	10.3. Ингибиторы протеолиза	Аминокапроновая кислота
	10.4. Растворы для гемодиализа	Раствор № 153
	10.5. Кардиоплегики	Кардиологический раствор №1
	10.6. Растворы, стимулирующие перистальтику кишечника	Сорбилакт
	10.7. Препараты для повышения онкотического давления крови	Альбумин
	10.8. Гемостатические средства	Фибриноген
	10.9. Гепатотропные средства	Аминоплазмаль-Гепа Глутаргин Гепа-Аминосол
	10.10. Периферические вазодилататоры	Латрен

Таблица 2. Терапевтическое действие инфузионных препаратов

Терапевтическое действие	Инфузионный препарат												
	NaCl (0,9% раствор)	Реосорбилакт	Глюкоза (5% раствор)	Рингера раствор	Сорбилакт	Ксилат	Лагрен	Рингера лактатный р-р	Декстран-70 (6% р-р)	Декстран-40 (10% р-р)	Гидроксиэтилкрахмал	Желатин	Натрия гидрокарбонат
Диуретическое	-	+	-	-	+++	+	+	-	-	-	-	-	-
Дезинтоксикационное	-	+++	-	+	+++	++	-	+	-	-	+	-	-
Увеличение ОЦК (или плазмы)	+	++	+	+	+++	++	+	+	+++	++	+++	+++	-
Противошоковое	-	++	-	-	+++	+	-	-	+++	+	+++	++	+
Нормализация КОС	-	+++	-	-	+++	++	-	-	-	-	-	-	++
Улучшение реологических свойств крови	-	++	-	-	+++	+	+++	+	-	+	+	-	-
Улучшение микроциркуляции	-	+++	-	-	+++	+	+++	-	-	-	-	-	-
Нормализация минерального обмена	+	+++	-	++	+++	++	++	++	-	-	-	-	+
Среда для в\в введения препаратов	+++	-	++	+++	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Источник энергии	-	+	+	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-
Аллергическое или псевдоаллергическое	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	++	+++	-
Стимуляция перистальтики кишечника	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания: + - действие препарата незначительное;
 ++ - действие препарата выражено умеренно;
 +++ - действие препарата сильно выражено;
 - - препарату не присуще данное терапевтическое действие.

Следует отметить, что данные классификации страдают двумя недостатками. Во-первых, они громоздки. Во-вторых, многие из инфузионных препаратов должны кочевать из группы в группу, так как они имеют широкий диапазон действия. Например, реосорбилакт стабилизирует гемодинамику, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также обладает дезинтоксикационным действием и т.д. Это же можно сказать о таких препаратах, как лактоксил и сорбилакт, спектр действия которых особенно велик, следовательно, они относятся к большому числу функциональных

групп данной классификации.

Впрочем, количество основных препаратов для инфузионной терапии не так уж велико. У каждого препарата в определенной степени выражено то или иное терапевтическое действие. Такие основные терапевтические эффекты основных инфузионных растворов представлены в таблице 2.

Таким образом, неинтенсивную инфузионную терапию можно проводить по клинко-патогенетическим синдромам. Дифференциация применения инфузионной терапии по клинко-патогенетическим синдромам предполагает применение патогенетических средств и мето-

дов соответствующего терапевтического действия в зависимости от степени выраженности органного расстройства и механизма патогенетического воздействия препарата. Именно инфузионная терапия является мощнейшим терапевтическим инструментом в патогенетическом лечении почти всех известных заболеваний. При этом препараты, применяемые как для интенсивной, так и для обычной патогенетической инфузионной терапии – одни и те же. Только средства, увеличивающие ОЦК (препараты гидроксиэтилкрахмала и желатины), применяются преимущественно в интенсивной терапии.

Лекарственная аллергия

Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному.

Б.Е. Вотчал



Митковская О.А.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, г. Алматы

В последние годы, в связи с успешным развитием фармпромышленности, и следовательно созданием большого числа новых лекарственных средств, постоянно возрастает применение и злоупотребление лекарственными препаратами. Существуют различные классификации аллергических реакций. Наибольшее распространение получила классификация, предложенная R.A. Cooke (1930), в которой выделены аллергические реакции немедленного типа (син.: гиперчувствительность, или повышенная чувствительность, немедленного типа) и аллергические реакции замедленного типа (син.: гиперчувствительность, или повышенная чувствительность, замедленного типа). В основу классификации положено время появления реакции после контакта с аллергеном. Реакции немедленного типа развивались в течение 15–20 мин., замедленного типа – через 1–2 сут. Эта классификация существует и в настоящее время. Однако она не охватывает всего разнообразия проявлений аллергии. Например, некоторые реакции развиваются через 4–6 или 12–18 ч. К какому типу их отнести? Поэтому различия между аллергическими реакциями стали связывать с разными механизмами их развития и составлять классификации, основанные на патогенетическом принципе механизма реакции иммунной системы.

Широкое распространение в мире получила классификация, предложенная в 1968 г. P. Cell, R. Coombs (Джелла-Кумбса). Она основана на патогенетическом принципе – в ее основу положены особенности иммунных механизмов. В соответствии с этой классификацией выделено 4 типа аллергических реакций. В некоторых работах делаются попытки расширить эту классификацию до 6–8 типов. Однако анализ этих предложений показывает, что они являются вариантами 4-х предложенных типов, и пока нет оснований для увеличения числа типов иммунологических механизмов повреждения тканей, только останавливаются на пятом типе, который является сочетанным по иммунологическим реакциям. Аллергиче-

ское заболевание протекает по одному-двум типам проявления аллергических реакций и есть одно аллергическое заболевание, которое протекает по всем типам (I, II, III, IV) – это лекарственная аллергия. Лекарственная аллергия – это единственная аллергическая нозология, которая протекает по всем иммунологическим типам по классификации Джелла-Кумбса:

- I-й тип аллергической реакции – реактивный анафилактический шок; крапивница; ангионевротический отек; бронхоспазм;
- II-й тип – цитотоксический: поражение клеток крови гемолитическая анемия, гломерулонефрит;
- III-й тип – иммунокомплексный: сывороточная

болезнь; васкулиты аллергического генеза;

- IV-й тип – синдром Стивенса-Джонсона (поражение слизистой); синдром Лайелла (некроз эпидермиса).

Лекарственная аллергия отражает осложнения лекарственной терапии, связанные с нарушениями в иммунной системе. Лекарственная аллергия характеризуется развитием реакций непереносимости лекарственных препаратов, обусловленных участием специфических аллергических реакций гуморального или клеточного типа.

Клинические симптомы реакций на медикаменты могут проявляться со стороны различных органов и систем:

- в виде анафилактического шока и острых, системных,



вегето-сосудистых реакций, напоминающих клиническую картину анафилактического шока. Причиной таких реакций чаще являются пенициллин и его аналоги, другие антибиотики, парентеральное введение сывороточных препаратов, местные анестетики (особенно, новокаин, лидокаин), анальгин, витамины (особенно – В₁), сульфаниламидные препараты и др.;

- в виде синдрома Лайелла, синдрома Стивенса-Джонсона. Такие реакции возникают на фоне вирусных, реже бактериальных инфекций, чаще при приеме таких медикаментов, как ампициллин и другие пенициллины, анальгетики, особенно, анальгин, амидопирин, сульфаниламидные препараты, особенно, пролонгированные и др.;

- в виде сывороточной болезни и сывороточноподобного синдрома. Эти реакции чаще возникают после введения вакцин и сывороток, йод- и бромсодержащих препаратов, депо-пенициллина (бициллин и др.). Симптомы сывороточной болезни, в отличие от других аллергических реакций, развиваются через 1-3 недели после введения препарата и характеризуются развитием лихорадки (до 39°С и выше), кожных полиморфных высыпаний, но чаще уртикарных и ангионевротических отеков Квинке, артралгии, с преимущественным поражением крупных суставов, миалгии, лимфаденопатии. В тяжелых случаях возможно развитие системного васкулита, гломерулонефрита, полирадикулонейропатии. Сывороточную болезнь еще называют болезнью девятого дня;

- в виде проявлений со стороны дыхательных путей (от ринита до тяжелого астматического приступа). Чаще такие реакции относятся к псевдоаллергическим и связаны с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты;

- в виде различных расстройств функции желудочно-кишечного тракта, вплоть до тяжелой диареи. Развитие аллергических реакций со стороны ЖКТ и гепатобилиарной системы наблюдается чаще при приеме медикаментов внутрь, но их развитие (особенно ИАР) возможно и при других способах введения препаратов. Причиной развития аллергических реакций со стороны ЖКТ и печени могут являться препараты пиразолонового ряда, сульфасалазин, парацетамол, тегретол, финлепсин, вальпроаты (депамид, депакин, орфирил и др.), нейролептики фенотиазинового ряда (хлорпромазин, аминазин и др.), солей золота и др. Чаще в основе реакций со стороны ЖКТ лежат механизмы псевдоаллергии;

- в виде кожных проявлений, характеризующихся развитием различных высыпаний, чаще в виде волдырных высыпаний и ангионевротических отеков Квинке, возможны также высыпания не уртикарного характера (кореподобные, пятнистые, булезные, геморрагические, везикулезные и др.). Основными причинами развития таких реакций являются следующие медикаменты: антибиотики всех групп, сульфаниламидные препараты, витамины, нестероидные противовоспалительные средства, йод- и бромсодержащие препара-

ты, витамины группы В, хинин, цитостатики, препараты, воздействующие на функцию нервной, эндокринной, сосудистой системы и др.;

- в виде гемолитических реакций;

- в виде нефритов. Аллергические поражения почек могут развиваться после введения препаратов золота, препаратов пенициллина (D-пенициллина), циметидина, каптоприла и др.

Диагностика лекарственной аллергии

Анамнез. Основное значение в диагностике лекарственной аллергии имеют правильно собранные история жизни и болезни пациента, аллергологический и фармакологический анамнез.

Анамнез позволяет заподозрить развитие лекарственной аллергии, составить определенное представление об аллергене; правильно обосновать последующие этапы аллергологического обследования.

Кожные диагностические тесты. Кожные тесты с лекарственными препаратами не получили большого распространения ввиду того, что их нельзя считать абсолютно специфичными и безопасными. Для проведения этих тестов существуют определенные показания и много противопоказаний.

Достоверность этих тестов часто очень низкая, в частности из-за того, что истинным аллергеном нередко является не нативный препарат, а его метаболиты или конъюгаты с белками при попадании в организм. Однако ряд авторов предлагают использовать кожные тесты (аппликационные, прик- и внутрикожные) для специфической аллергологической диагностики лекарственной аллергии к некоторым препаратам, в частности к антибиотикам.

Провокационные тесты. Провокационные назальные, ингаляционные, аппликационные, подъязычные тесты применяются только в крайних случаях, проведение их небезопасно и требует условий специализированного аллергологического кабинета, стационара.

Проводит провокационные тесты с медикаментами только врач аллерголог.

Рекомендовано введение препарата, в начальной дозе составляющей 1% от терапевтической дозы. При отрицательном результате – доза повышается постепенно до терапевтической.

При проведении провокационного теста необходимо получить информированное согласие пациента на проведение исследования, предварительно объяснив степень риска развития системной тяжелой реакции. Информированное согласие должно находиться в амбулаторной (стационарной) карте больного.

Лабораторные тесты. До настоящего времени не существует абсолютно достоверных лабораторных тестов для диагностики лекарственной аллергии, поэтому исследователями постоянно совершенствуются уже имеющиеся методики и разрабатываются новые.

В практической аллергологии использовались следующие методы лабораторной диагностики лекарственной аллергии:

РАСТ (для диагностики аллергии к некоторым антибиотикам), реакция преципитации (использовалась для диагностики аллергии к некоторым НПВП, барбитуратам, стрептомицину и др.), базофильный тест (для диагностики аллергии к пенициллину, местным анестетикам, анальгетикам, барбитуратам и некоторым другим препаратам). Использовался как тест Шелли, так и его мо-

дификации, реакция дегрануляции тучных клеток по методу Schwartz и в модификации Л.М. Ишимовой и соавт., тест агломерации лейкоцитов, тест агглютинации тромбоцитов, РБТЛ (применяли для диагностики реакций замедленного типа при аллергии к антибиотикам, барбитуратам, ПАСКу, инсулину и др. препаратам), РТМЛ (для диагностики как аллергии замедленного типа, так и немедленного типа), реакция розеткообразования, тест лейкоцитолита (для диагностики аллергических реакций замедленного и немедленного типа), микротепловой метод, или иммунотермистометрия – особенно информативен при иммунокомплексных реакциях, диагностика непереносимости НПВП по ионному градиенту (основана на сравнении изменений сывороточной и внутриклеточной концентрации ионов K^+ и Ca^{+} после инкубации крови с исследуемым препаратом), радиоиммунный метод определения специфических IgE, а также IgG и IgM, ИФА – иммуноферментативный анализ сенсibilизации для определения специфических IgE и IgG-антител (существуют панели на основе аллергенов некоторых пенициллиновых производных, инсулинов, некоторых НПВП, анестетиков, сульфаниламидов), тест проточной цитофлуориметрии, флуоресцентный метод аллергической альтерации лейкоцитов, исследование интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции периферической крови у больных с непереносимостью НПВП.

Большинство этих лабораторных методов имеют определенный процент информативности, они трудоемки, дорогостоящие, для их проведения требуется хорошо оснащенная иммунологическая лаборатория.

С 1980 г. для специфической диагностики лекарственной аллергии используется тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) *in vivo* с медикаментами, который был впервые разработан академиком А.Д. Адо и внедрен в клиническую практику его сотрудниками. Пока это единственный тест, который доступен для любого медицинского учреждения, не требует дорогостоящего оборудования, может проводиться врачом аллергологом не только в стационаре, но и в поликлинике.

Лечение лекарственной аллергии

Лечение лекарственной аллергии включает элиминацию лекарственного препарата и использование симптоматической терапии, в случае развития клинических симптомов непереносимости медикаментов.

Элиминация медикамента. При любом виде лекарственной аллергии прекращение введения препарата является наиболее эффективным.

Если препарат вводился внутрь, рекомендуется промывание желудка, прием энтеросорбентов, очистительная клизма.

При развитии клинических симптомов лекарственной аллергии применяется фармакотерапия, объем, способы введения и дозы вводимых медикаментов при этом определяется степенью тяжести реакции.

При развитии аллергических реакций на медикаменты используются антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды и другие симптоматические средства, направленные на устранение симптомов аллергии.

При лекарственной аллергии к жизненно важным медикаментам, которые больному необходимо принимать посто-



янно (например, инсулин при сахарном диабете, ГКС – при надпочечниковой недостаточности и т.п.), возможно проведение СИТ и десенсибилизации в условиях стационара, неспецифическая гипоаллергенная диета, при III-IV степени тяжести – парентеральное питание. ГКС (глюкокортикостероидная терапия): парентеральное введение, доза индивидуальная от 4 до 32 мг дексаметазона или целестона в сутки, исходя из минимально необходимой, особенно при III-IV степени тяжести, с постепенным снижением до полной отмены. У больных с сопутствующими заболеваниями, требующими планового назначения ГКС, на момент острого периода необходимо учитывать это в назначении парентеральной дозы, а после купирования вновь переходить на базисную дозу ГКС внутрь. Искусство врача заключается в способности при постоянном динамическом наблюдении за этими больными найти золотую середину. Мы придерживаемся тактики использования малых парентеральных доз длительно-действующих глюкокортикостероидов (дексазон, бетаметазон) и к моменту развития второй фазы снижаем их дозу до минимально возможной.

Всем больным токсическими проявлениями показана интенсивная трансфузионная терапия, направленная на дезинтоксикацию и выведение причинно-значимого аллергена-медикамента. Суточный объем трансфузионной терапии у больных III-IV ст. тяжести может достигать 6000-8000 мл в сутки под контролем центральной гемодинамики, диуреза, КЩР:

- растворы электролитов;
- плазмозамещающие растворы;
- солевые растворы.
- Заместительная терапия – препараты крови:
- альбумин;

- плазма нативная;
- иммуноглобулины (сандоглобулин, пентоглобин, октагам и др.);
- по жизненным показаниям рекомендуется переливания свежей донорской крови у больных III-IV ст. тяжести при развитии лейкопении и агранулоцитоза.

Особое внимание необходимо обратить на адекватность за-

местительной терапии: плазмой, иммуноглобулинами. При развитии лейкопении ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, лимфопении, особенно на 10-14 день от начала заболевания, не смотря на высокий риск, показаны прямые переливания крови, поэтому желательно к этому времени подготовить индивидуальных доноров.

Симптоматическая терапия:

- антигистаминные;

Таблица 1. Лекарственные препараты, имеющие общую детерминанту (Пыцкий В.И., 1999)

Общая детерминанта	Лекарственные препараты, имеющие общую детерминанту
I. Кольцо b	1. Пенициллины (природные – бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин; полусинтетические пенициллиназоустойчивые – оксациллин, метициллин, ампициллин, корбенициллин и др.) 2. Цефалоспорины (цепорин, кефзол, цепорекс и др.)
II. Анилин (фениламин)	1. Новокоин, анестезин и родственные вещества 2. Параминосалициловая кислота 3. Сульфаниламиды (норсульфазол, сульфозин, сульфадимезин, уросульфам и др.) могут реагировать и с III группой, так как имеют SO_2NH_2 – группу, связанную с кольцом бензола
III. Бензолсульфамидная группа	1. Сульфаниламиды (уросульфам, сульфацил-дазин и др.) 2. Производные сульфонилмочевины (бутамид, букарбан, хлорпропамид, цикламид и др.) 3. Тиазидные диуретики (гипотиазид и др.) 4. Фуросемид 5. Ингибиторы карбоангидраз (диакарб). Имеют не связанную с кольцом бензола сульфамидную группу, могут быть перекрестные реакции
IV. Фенотиазиновая группа	1. Нейролептики (аминазин, пропазин и др.) 2. Противогистаминные препараты (пипольфен) 3. Метиленовый синий 4. Антидепрессанты (фторацизин) 5. Коронарорасширяющие препараты (хлорацизин, нонахлазин) 6. Антиаритмические средства (этмозин)
V. Йод	1. Йод и неорганические йодиды (калия или натрия йодид, спиртовой раствор йода, раствор Люголя) 2. Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (кардиотраст, трийодтраст, триомбрин, сергозин и др.) 3. Кальцитонин

- антикоагулянты;
- дезагреганты;
- диуретические;
- вазопрессорные амины (при нарушении гемодинамики);
- анальгетические препараты (строго по показаниям);
- ингибиторы протеаз;
- сердечные гликозиды;
- седативные;

Дополнительные методы детоксикации могут быть использованы при стабильной гемодинамике и возможности адекватной заместительной терапии:

- лечебный плазмаферез;
- гемосорбция;
- гемодиализ.

Антибактериальная терапия – антибиотики широкого профиля с учетом фармакологического анамнеза и посевов, категорически запрещено использование антибиотиков пенициллинового ряда и их производных, при необходимости следует применять другие антимикробные препараты и противогрибковые.

Коррекция дисбактериоза (эубиотики в сочетании с ферментными препаратами), при необходимости ИВЛ, лечебная бронхоскопия.

Уход за больным лекарственной аллергией III–IV ст. тяжести:

Лечение больных лекарственной аллергией III–IV степени тяжести необходимо проводить в специально созданных стерильных условиях открытым способом (использование стерильных палат или аэротерапевтических установок с подачей подогретого стерильного воздуха) с индивидуальным постом. В период мокнутия необходимо кожу подсушивать и дезинфицировать растворами, не применяя мазевых основ, по мере эпителизации растворы

постепенно могут быть заменены на кремы и мази.

Обработка слизистых глаз должна проводиться 6 раз в сутки (3 раза – массаж с глазной гидрокортизоновой мазью в сочетании с колларголом, 3 раза – закапывание дексаметазоновых глазных капель). Необходимо помнить, что основной причиной инвалидизации этих больных является поражение глаз. Правильно и своевременно начатая терапия позволяет избежать или значительно облегчить эти осложнения.

Обработка полости рта после каждого приема пищи (полоскание реополиглюкином, свежесваренным чаем), обработка перекисью, дезинфицирующими

растворами; при начале эпителизации и отсутствии противопоказаний возможно использование масла шиповника и облепихи.

Обработка слизистых мочеполовой системы 3–4 раза в день дезинфицирующими растворами и солкосериловой или глазной гидрокортизоновой мазью.

Требования к результатам лечения: полное выздоровление или восстановление трудоспособности.

Рекомендации врачам для работы таблица перекрестной лекарственной аллергии (табл. 1). Использовать при назначении лечения пациентам, для предупреждения реакции на лекарственные препараты.

Рекомендации для пациентов, имеющих в анамнезе лекарственную аллергию

А) Памятка больному, страдающему непереносимостью препаратов пиразолонового ряда и аспирина

1. Нельзя принимать все препараты, родственные пирамидону (амидопирину), анальгину (антипирин, бутадием, реопирин), а также пирамидон, аликодин, новомигрофен, антастман, феналгин и др.
2. Нельзя принимать все препараты, родственные аспирину и содержащие аспирин; салицилсодержащий натр, аскофен, но-воцефальгин, цитрамон и др.
3. Некоторые продукты, содержащие пищевые красители желтого цвета, консерванты употребляемые в пищевой промышленности для сохранения пищевых продуктов, подобные по химической структуре аспирину, в связи с этим необходимо исключить все консервы (в том числе фруктовые), кроме домашних, колбасы, колбасные изделия, ветчину, буженину и т.д., торты и пирожные с кремом желтого цвета, фруктовые воды, конфеты–карамели, мармелад, драже.
4. Нельзя принимать таблетки, оболочки которых имеют желтый цвет.
5. Обращайтесь только к проверенным, опытным врачам! Как сказал сэр Уильям Ослер: «Начинающий врач выписывает по двадцать лекарств для каждой болезни; опытный врач – одно лекарство на двадцать болезней».

Б) Запомнить, а лучше – записать название препарата, вызвавшего аллергические проявления; предупреждать медицинских работников о реакциях на лекарства; прежде чем принимать незнакомый препарат, проконсультируйтесь с врачом.



Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления



Ревякина В.А.
ФГБУ НИИ питания РАМН, г. Москва

Пищевая аллергия характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, поражая различные органы и системы [1]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является тем самым «шоковым» органом, который в первую очередь вовлекается в патологический процесс из-за ежедневного контакта с множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными и токсическими свойствами. При этом аллергическое воспаление может развиваться на любом участке ЖКТ, начиная с ротовой полости и заканчивая толстым кишечником. Гастроинтестинальная аллергия обусловлена развитием аллергического воспаления непосредственно в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Ведущим иммунологическим механизмом реализации гастроинтестинальной пищевой аллергии являются IgE-опосредованные реакции. При аллергическом поражении желудочно-кишечного тракта могут иметь место и не-IgE-опосредованные реакции, обусловленные IgG-антителами или реакциями гиперчувствительности замедленного типа [2].

Эпидемиология пищевой аллергии

Сведения о распространенности пищевой аллергии, в том числе и гастроинтестинальной аллергии, весьма разноречивы. По данным эпидемиологических исследований распространенность истинной пищевой аллергии в развитых странах у детей первого года жизни составляет 6-8%, у подростков 2-4%, у взрослых 1,5% [3]. Среди 4000 обследованных людей частота аллергических реакций на пищевые продукты составляла 34,9% случаев, однако истинная пищевая аллергия была выявлена лишь у 3,8% из них [4, 5].

Определены возрастные особенности пищевой аллергии к различным пищевым продуктам (табл. 1). Дебют пищевой аллергии к коровьему молоку, куриному яйцу, злакам чаще приходится

на первый год жизни ребенка; к рыбе – на 2-3 год; овощам, фруктам, бобовым – на третий год; после трех лет возможно развитие перекрестных реакций между пищевыми продуктами и пыльцевыми аллергенами [5].

Этиология пищевой аллергии (пищевые аллергены)

Многие пищевые продукты ответственны за развитие или обострение пищевой аллергии. Этиологически значимыми аллергенами пищевых продуктов являются белки (простые) или сложные (гликопротеины), способные вызывать у генетически предрасположенных индивидуумов специфическую активацию Th2-хелперов и выработку IgE-антител и/или проникать через барьер желудочно-кишечного тракта и вступать в контакт с

иммунокомпетентными клетками во внутренней среде организма. Ряд пищевых продуктов (коровье молоко, арахис, яйцо) содержат несколько антигенных детерминант (эпитопов), обеспечивающих их аллергенность, однако не все они способны вызывать выработку специфических IgE-антител [6]. Наиболее часто аллергические реакции вызывают гликопротеины с молекулярной массой от 10 000 до 70 000 дальтон. Они хорошо растворимы в воде, обычно термостабильны, устойчивы к воздействию кислот и протеолитических ферментов. С другой стороны, некоторые продукты, например треска, обладают одним доминирующим аллергенным белком.

Таким образом, аллергенность пищевого белка определяется сложным комплексом факторов, включающих наличие в нем спец-

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АЛЛЕРГИЯ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 1. Эпидемиология пищевой аллергии

Авторы, год	Возраст	Аллерген, частота развития пищевой аллергии
Jacobson, 1979 г.	< 1 года	Коровье молоко, 1,9%, Швеция
Schrandler P. и соавт, 1993 г.	<1 года	Коровье молоко, 2,8%, Дания
Hild, 1987 г.	до 3 лет	Коровье молоко, 2,8%, яйцо, 3,2%, арахис, 1,9%, Австралия
Tarig S. и соавт., 1989 г.	4 года	Арахис, 0,5%, Великобритания
Candy O. и соавт., 1994-1996 гг.	4 года	Арахис, 0,5%, Великобритания
Rance F. и соавт., 2004 г.	2-5 лет 6-10 11-14	6,04% 9,9% 4,5%
Rance F. и соавт., 2008 г.	1-5 лет	Коровье молоко, 1,1-2,5% Яйцо, 1,6-2,6% Арахис, 0,9-1,2% Рыба и морепродукты, 5,9%
Gutau G. и соавт., 2003 г. Балаболкин И.И., 1999 г. Ревакина В.А., 1999 г. Пампура А.Н., 2003 г.		33-80% при атопическом дерматите 2-15% при бронхиальной астме 1-14% при крапивнице 1,0% анафилактический шок

ифических аллергенных детерминант, достаточную степень агрегации (поливалентность) антигена и его способность в такой форме проникать через желудочно-кишечный барьер. Важно отметить, что от знания структуры специфических аллергенных детерминант пищевого белка зависит разработка гипоаллергенных специализированных продуктов [7].

Такие компоненты пищевых продуктов, как жиры, углеводы, минеральные соли и микроэлементы, не являются аллергенами и не вызывают аллергических реакций. Пищевая непереносимость углеводов и жиров связана, как правило, с недостаточностью пищеварительных ферментов.

Одним из первых пищевых продуктов, вызывающих пищевую аллергию у детей первого года жизни, является коровье молоко. Чаще всего это связано с переводом ребенка на искусственное вскармливание смесями на основе коровьего молока. Антигенный состав коровьего молока обусловлен сывороточными белками и казеином (табл. 2). Среди всех белков коровьего молока

Таблица 2. Аллергенные белки коровьего молока

Белки	Молекулярный вес	% содержания
Казеин (Bos d8) (альфа s1, альфа s2, бета, каппа 1-3)	20-30	81
Сывороточные белки		
к бета-лактоглобулину	18,3	9
к альфа-лактоальбумину	14,2	3
бычий сывороточный альбумин	67	<1
другие	4	
Иммуноглобулины (Bos d7)	160	2

Таблица 3. Антигенный состав куриного яйца

Белки	Молекулярный вес
Овомуксид (ALG d1)	28
Овальбумин (ALG d2)	44
Кональбумин (ALG d3)	78
Лизоцим (ALG d4)	14
Сывороточный альбумин (ALG d5)	69

максимальная аллергенность отмечается у бета-лактоглобулина. В составе этого белка выявляются эпитопы, распознаваемые как IgE-, так и IgG-антителами.

Аллергия к белкам куриного

яйца составляет большую долю всех видов пищевой аллергии. Антигенный состав куриного яйца весьма сложен. Аллергенами яйца являются овомукоид, овальбумин, кональбумин и лизоцим (табл. 3).



Наибольшая активность ово-мукоида обусловлена способностью длительно сохранять свои антигенные свойства в кишечнике, ингибируя активность трипсина. Аллергенные свойства желтка выражены в меньшей степени, чем белка. Часто непереносимость яичного белка сочетается с непереносимостью куриного мяса и бульона. Следует помнить о возможности развития аллергических реакций при проведении прививок вакцинами, содержащими примесь тканей куриного эмбриона или различных частей плодного яйца (например, сыворотка против клещевого энцефалита, желтой лихорадки и др.).

К наиболее распространенным и сильным аллергенам относят белки рыб. Рыбные антигены отличаются тем, что не разрушаются при кулинарной обработке. Среди антигенов рыбы наиболее важным аллергеном является парвальбумин – термостабильный белок, обозначенный М-антигеном. При аллергии к М-антигену реакция возникает не только при употреблении рыбы, но и вдыхании паров, выделяющихся при ее приготовлении. Установлено, что степень сенсибилизации к рыбе с возрастом не уменьшается и сохраняется у взрослых. Возможны перекрестные реакции на икру, креветки, раков, ома-

ров, устриц и других моллюсков [9-10].

Среди пищевых аллергенов важное значение имеют белки злаков. У детей наиболее часто встречается аллергия к пшенице, реже к ячменю, ржи, овсу. Непереносимость злаков может проявляться как в виде пищевой аллергии, так и глютеневой энтеропатии (целиакии), что зачастую вызывает трудности диагностики и лечения.

Антигенный состав белков злаков представлен в табл. 4.

Из белков пшеничной муки наиболее антигенными свойствами обладают альфа-, бета-, гамма-, омега-глиадин, глюteniны, проламины.

Арахис – один из самых распространенных аллергенов у детей и взрослых, страдающих пищевой аллергией. В США среди детей за последние 5 лет распространенность аллергии к арахису увеличилась вдвое, составляя в США 1-2%, а в Великобритании 1%. Определены основные аллергены арахиса: Peanut 1, Ara h1, Ara h2, Ara h3, малый аллерген арахиса [8]. При высушивании или жарке при температуре выше 180 градусов аллергенные свойства белков арахиса увеличиваются – жареный арахис является более аллергенным, чем вареный. Примечательно, что у 49% детей с «бессимптомной» сенсибилизацией

к белкам арахиса двойной слепой плацебо-контролируемый нагрузочный тест был положительным.

Перекрестная аллергия

Перекрестное реагирование обусловлено сходством антигенных детерминант у родственных групп пищевых продуктов, пищевых и пыльцевых аллергенов, пищевых продуктов и лекарств растительного происхождения. Большинство этих аллергенов, вероятно, состоят из конформационных эпитопов и поэтому являются очень неустойчивыми при увеличении температуры, ферментативном расщеплении и, как следствие, трудны для выделения. Однако в последние 5 лет для многих таких аллергенов выделена комплементарная ДНК (кДНК) и получены рекомбинантные протеины, что позволяет надеяться получить в ближайшее время более качественный материал для диагностики. Пациенты часто сенсибилизируются пыльцой растений, а впоследствии при употреблении сырых овощей и фруктов у них возникают назофарингеальные проявления аллергии (т. н. пыльце-пищевая аллергия, или синдром периоральной аллергии) [10]. Аллергены животного происхождения менее многочисленны и не так часто вызывают перекрестные реакции. Значительная перекрестная реактивность характерна для ракообразных, многие дети с аллергией на белки коровьего молока реагируют и на козье молоко, показана перекрестная реактивность в отношении белков яиц, арахиса и сои.

Перекрестная непереносимость пищевых продуктов

Пищевые продукты и аллергены, вызывающие перекрестные реакции, представлены в табл. 5.

Таблица 4. Антигенный состав белков злаков

Злаки	Белки	Семейство	Молекулярный вес
Овес	Hor v 15	BMAI-1	15
	Hor v 16	Альфа-amylase	
	Hor v17	Бета- amylase	
	Hor v 21	Гамма-3-horden	34
Рожь	Sec c 20	Secalin	
Пшеница	Tri 18	Agglutinin	
	Tri a 19	Омега-5 gliadin	65
Кукуруза	Zea m 14	Lip.trasfer prot	9
Рис	Ory s 1		

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АЛЛЕРГИЯ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Продукты, содержащие биологически активные вещества (гистамин, тирамин)

Такие продукты, как сыр, вино, шпинат, томаты, кислая капуста, вяленая ветчина, говяжьи сосиски, свиная печень; консервированные продукты: тунец, филе хамсы, филе сельди, копченая селедочная икра; сыры (рокфор, камамбер, бри, грюйр, чеддер, плавленые); пивные дрожжи, маринованная сельдь, авокадо также могут вызывать аллергические реакции.

Клинические проявления аллергических поражений желудочно-кишечного тракта

Аллергические поражения ЖКТ не отличаются специфическими симптомами от неаллергических болезней пищеварительной системы. Для них характерны такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в животе (колики), диарея или запоры. В связи с этим диагностика гастроинтестинальных проявлений аллергии весьма затруднительна. Для ее диагностики приходится прибегать к различным дополнительным методам исследования с целью доказательства или опровержения аллергического генеза.

Подозрение на аллергический характер поражения желудочно-кишечного тракта возникает, как правило, в следующих случаях:

- появление гастроинтестинальных симптомов в течение нескольких часов (от 2 до 4 часов) после употребления аллергенных продуктов;
- отсутствие симптомов при соблюдении элиминационной диеты и возобновление их после провокации;
- есть наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям;
- имеются сопутствующие аллергические заболевания (атопический дерматит, кра-

Таблица 5. Пищевые продукты и аллергены, вызывающие перекрестные реакции

Пыльцевые, бытовые аллергены	Пищевые продукты
Аллергия к пыльце деревьев	Орехи Фрукты, растущие на деревьях и кустарниках Морковь Петрушка Сельдерей
Аллергия к пыльце злаковых трав	Хлеб, хлебобулочные изделия Хлебный квас Изделия из муки Геркулес Овсянка Кофе, какао Копченая колбаса
Аллергия к пыльце сорных трав	Дыня Семечки Халва Майонез Арбуз Кабачки Баклажаны Горчица Подсолнечное масло
Аллергия к грибам-микроорганизмам	Дрожжевое тесто Квашеная капуста Пиво, квас Сыр Вина, ликеры Сахар, фруктоза, сорбит, ксилит Другие продукты, подвергшиеся ферментации в процессе приготовления (кефир, шампанское и т.п.)
Аллергия к клещам домашней пыли, тараканам, дафнии и т.п.	Морепродукты: моллюски, устрицы, улитки, крабы, креветки, лобстеры, раки
Аллергия на домашних животных (эпителий кошки)	Свинина

пивница, ангиотек, аллергический ринит, бронхиальная астма);

- наблюдается положительный эффект от приема антигистаминных препаратов;
- эозинофилия;
- наличие эозинофилов в содержимом желудочного сока или кале.

Если жалобы пациента связаны с приемом определенных пищевых аллергенов или медикаментозных средств, то диагностика существенно облегчается. Значительно труднее установить связь между симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта и употреблением повседневных блюд. Обычно только



более тщательно собранный анамнез, длительное наблюдение, обследование больного с привлечением современных методов аллергологической и инструментальной диагностики позволяют установить точный генез вышеперечисленных симптомов.

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от возраста

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта очень часто встречаются у детей с пищевой аллергией (40-50%), дебютируя в раннем детском возрасте. Наиболее частыми и значимыми аллергенами в развитии гастроэнтерологических симптомов являются белки коровьего молока, пшеницы, яйца, сои.

Первыми гастроинтестинальными симптомами при пищевой аллергии являются колики, рвота, диарея, метеоризм, плохая прибавка массы тела, возбудимость, нарушения сна, отказ от еды, резистентные к традиционным методам терапии. Нераспознанным у детей первого года жизни остается гастроэзофагеальный рефлюкс. Существует зависимость возникновения указанных симптомов и приема определенных видов пищевых продуктов. Часто гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии сочетаются с другими atopическими заболеваниями, прежде всего, с atopическим дерматитом, крапивницей или ангиотексом.

Под нашим наблюдением находилось 33 ребенка в возрасте от 1,5 до 8 месяцев с такими симптомами, как срыгивание и рвота ($n=18$), колики ($n=24$), вздутие и боли в животе ($n=17$), снижение аппетита и отказ от еды, связанные с

коликами ($n=13$), диарея или запоры (практически у всех детей). Среди них 13 детей находилось на смешанном, а 20 на искусственном вскармливании. В питании детей использовались адаптированные смеси на основе цельного белка коровьего молока (Nutrilon, Nutrilon Comfort, Нестожен, Фрисолак, Hipp, Нутрилак, Микамилк, Малютка) или/и кисломолочные смеси (Агуша кисломолочная, NAN кисломолочный, Nutrilon кисломолочный). Описанные симптомы возникали от нескольких минут до нескольких часов после приема молочных смесей и у большинства детей носили упорный характер. У 7 (21,2%) детей отмечались изменения частоты и характера стула, с примесью слизи и крови. Среди наблюдаемых детей мальчиков было 18, девочек 15. Масса тела при рождении (г) составляла $3397,7 \pm 288,5$, длина тела при рождении (см) $53,3 \pm 2,2$. Отягощенный аллергологический анамнез со стороны одного родителя отмечался у 14 (42,4%) детей, у обоих родителей у 17 (51,5%). Уровень общего IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей колебался от 25,7 МЕ/мл до 225 МЕ/мл ($112,5 \pm 11,3$ МЕ/мл). Определение специфических IgE-антител к белку коровьего молока и его фракциям: бета-лактоглобулину, альфа-лактальбумину и казеину – выявило высокую чувствительность к белку коровьего молока у 90,9% детей, казеиновой фракции у 75,7% детей, к бета-лактоглобулину у 87,8%, альфа-лактальбумину у 36,4% детей.

Данное наблюдение показало, что у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом дебют гастроинтестинальной пищевой аллергии был связан

с введением молочных смесей. До специального аллергологического обследования многие из этих детей продолжали получать неадекватную терапию, что существенно сказывалось на их соматическом и пищевом статусе. Следует отметить, что дифференциальный диагноз гастроинтестинальных проявлений аллергии необходимо проводить с анатомическими аномалиями, метаболическими, инфекционными и воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, лактазной и дисахаридазной недостаточностью. Одним из диагностических признаков пищевой аллергии можно считать купирование симптомов на фоне элиминационной диеты и приема антигистаминных препаратов.

Необходимо помнить, что нарушение микрофлоры кишечника может сопровождать гастроинтестинальную пищевую аллергию. В таких случаях не следует назначать препараты, корригирующие микрофлору кишечника, без элиминации пищевого аллергена и коррекции питания.

Вероятность диагноза гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии существенно возрастет при проведении эзофагогастродуоденоскопии и биопсии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Ранняя диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии, элиминация причинно-значимых аллергенов из рациона и выбор специализированных диетических (лечебных) продуктов, имеющих сбалансированный состав для полноценного роста и развития детского организма, – важнейшее направление работы практического врача.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 04/2013

Окончание статьи читайте в следующем номере

Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений

Леонова М.В.
ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

Аллергические заболевания имеют тенденцию к росту в современном мире. Так, аллергический ринит (АР) встречается у 20–30% взрослых и до 40% детей.

Основными препаратами в лечении аллергических заболеваний являются антигистаминные средства – антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов (H_1 -блокаторы). В настоящее время класс H_1 -блокаторов существенно пополнился новыми препаратами 2-го поколения, которые представлены их метаболитами (иногда их называют 3-м поколением H_1 -блокаторов): дезлоратадином, левоцетиризином, фексофенадином.

Классификация H_1 -блокаторов:

1-е поколение:

- дифенгидрамин;
- хлорфенамин;
- бромфенирамин;
- гидроксизин.

2-е поколение:

- лоратадин;
- цетиризин.

Метаболиты препаратов 2-го поколения:

- дезлоратадин;
- левоцетиризин;
- фексофенадин.

К настоящему времени установлено четыре подтипа гистаминовых рецепторов, выполняющих в организме различные функции (табл. 1) [1]. При аллергических заболеваниях взаимодействие аллергенов с иммуноглобулином Е (IgE) на поверхности тучных клеток приводит к их дегрануляции и высвобождению гистамина, других провоспалительных медиаторов.

Через H_1 -гистаминовые рецепторы реализуется реакция немедленной гиперчувствительности и аллергического ответа.

Современное представление о механизме действия антагонистов H_1 -рецепторов связано с конформацией и стабилизацией H_1 -рецепторов в неактивном состоянии (обратный агонизм), больше чем с чистой блокадой рецепторов, препятствующей агонистиндуцируемой их активации [2].

Селективность H_1 -блокаторов является наиболее важной характеристикой фармакодинамики, в т.ч. выраженности побочных эффектов. Первое поколение H_1 -блокаторов имеет невысокую селективность действия к H_1 -рецепторам; препараты 2-го поколения отличаются высокой селективностью действия на H_1 -рецепторы. Так, дезлоратадин имеет в 60 раз большую аф-

Таблица 1. Функции гистаминовых рецепторов

Подтип рецепторов	Функция и значение
H_1 -гистаминовые рецепторы	Медиация реакции гиперчувствительности и аллергического ответа (высвобождение провоспалительных медиаторов, интерлейкинов, цитокинов, клеточная адгезия, хемотаксис и др.); регуляция цикла сон/бодрствование, потребления пищи, когнитивных функций в ЦНС
H_2 -гистаминовые рецепторы	Секреция соляной кислоты в желудке
H_3 -гистаминовые рецепторы	Регуляция активности гистамина и других нейротрансмиттеров в ЦНС, влияние на цикл сон/бодрствование, когнитивные функции, образование калорий и угнетение ноцицепции; пресинаптические рецепторы локализованы на адренергических, холинергических нервных окончаниях
H_4 -гистаминовые рецепторы	Активирует трансдукцию сигналов, ведущих к хемотаксису, аккумуляции эозинофилов и нейтрофилов в месте воспаления, активации CD4+ Т-клеток

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.



Таблица 2. Сравнительная фармакокинетика и фармакодинамика 2-го поколения H_1 -блокаторов

Препараты	T _{max} , часы	Начало действия, часы	T _{1/2} , часы	Продолжительность действия, часы	Путь элиминации почки/печень, %
Лоратадин	1,5	1,5–2,0	11–14	24	20/40
Цетиризин	0,8	1–1,5	7	24	70/10
Фексофенадин	1,2	1–2	11–15	24	12/80
Левосетиризин	0,9	1	8	24	85/13
Дезлоратадин	3	0,5–3,0	27	24	41/47

финность к H_1 -рецепторам, чем H_2 -рецепторам [3]. H_1 -блокаторы 2-го поколения характеризуются высокой степенью аффинности к H_1 -рецепторам и медленной диссоциацией из связи с ними. Дезлоратадин (Лордестин) отличается наибольшей аффинностью среди других препаратов 2-го поколения: в 200 раз большей, чем фексофенадин, в 50 раз большей, чем лоратадин и цетиризин, и в 3 раза большей, чем левосетиризин [3, 4]. Причем дезлоратадин является наиболее мощным обратным агонистом H_1 -рецепторов, чем фексофенадин и цетиризин, что связано с его высокой аффинностью [5].

Дополнительным свойством препаратов 2-го поколения является наличие противовоспалительного действия. В ранней фазе развития аллергической реакции ведущая роль принадлежит гистамину, который повышает проницаемость сосудистой стенки и вазодилатацию, вызывая отек, ринорею, гиперемию. Через несколько часов начинается поздняя фаза аллергической реакции, во время которой активируется клеточный ответ: адгезия циркулирующих нейтрофилов и инфильтрация тканей; активированные воспалительные клетки также высвобождают провоспалительные медиаторы (цитокины, лейкотриены и простагландины), пролонгируя и усиливая аллергический каскад. Противовоспалительный эффект новых антигистаминных препаратов (АГП) включает down-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии,

хемотаксиса и up-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток, количества и функции β -адренорецепторов [6, 7]. Дезлоратадин в микро- и наномолярных концентрациях подавляет IgE-зависимое и независимое высвобождение интерлейкинов из базофилов, а также других провоспалительных медиаторов и из эозинофилов *in vitro* [8, 9]. Механизм противовоспалительного эффекта H_1 -блокаторов связан с подавлением экспрессии гена – регулятора нуклеарного фактора- κB (NF- κB). NF- κB регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H_1 -рецепторы даже в отсутствие гистамина. H_1 -блокаторы 2-го поколения подавляют активность NF- κB ; по выраженности этого эффекта препараты располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [10].

Ввиду того что H_1 -рецепторы на 45% имеют строение, гомологичное с мускариновыми рецепторами, H_1 -блокаторы потенциально могут взаимодействовать с М-холинорецепторами, проявляя холиноблокирующие эффекты (сухость во рту, задержка мочи, запор, тахикардия и др.) [11]. Антихолинергические эффекты наблюдаются в основном при приеме препаратов 1-го поколения. Аффинность дезлоратадина в 50–100 раз меньше к М-холинорецепторам, чем к H_1 -рецепторам [12]. Максимальная плазменная концентрация дезлоратадина при применении терапевтических доз в 10 раз меньше необходи-

мой концентрации для проявления М-холиноблокирующего действия *in vitro*. Фексофенадин и левосетиризин также не показывают клинически значимой антихолинергической активности. Препараты 2-го поколения не взаимодействуют с натриевыми каналами кардиомиоцитов и не вызывают синдром удлиненного интервала QT [2].

При выборе АГП необходимо учитывать такие характеристики, как быстрота начала действия, продолжительность эффекта и кратность приема, особенности фармакокинетики (распределение, особенно в ЦНС, метаболизм, период полувыведения, лекарственные взаимодействия), выраженность побочных эффектов (особенно седативного), влияние на качество жизни.

Фармакокинетические характеристики АГП оказывают влияние на межиндивидуальные колебания, скорость начала и длительность эффектов (табл. 2) [13, 14]. Минимальные межиндивидуальные различия плазменных концентраций отмечаются для препаратов, имеющих наименьшую степень метаболизации. Так, дезлоратадин, левосетиризин и фексофенадин в отличие от своих предшественников, характеризуются низкой степенью пресистемного метаболизма, что демонстрирует стабильную фармакокинетику. Вместе с тем дезлоратадин подвергается метаболизму в печени с участием цитохрома P450 (CYP3A4) и глюкуронилтрансферазы [14], тогда как фексофенадин и левосетиризин не взаимодействуют с цитохромом P450, что мини-

Таблица 3. Седативные эффекты H₁-блокаторов 2-го поколения

Эффекты	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левосетиризин
Сонливость, %	0,7	0	2,1–6,8
Когнитивные и психомоторные нарушения	Нет влияния	Нет влияния	Есть влияние (в инструкции к применению указаны)
Влияние алкоголя	Нет потенцирования	Нет потенцирования	Не рекомендуется сочетать

мизирует риск лекарственных взаимодействий с индукторами или ингибиторами цитохрома P450 [13]. Дезлоратадин и левосетиризин не показали клинически значимых взаимодействий с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, циметидином, флуоксетином, тогда как совместное применение фексофенадина с эритромицином и кетоконазолом приводит к существенному увеличению его концентрации [1, 15]. Кроме того, фексофенадин является субстратом для нескольких мембраносвязанных транспортеров, осуществляющих эфлюкс лекарственных средств (Р-гликопротеин – Р-gp, органических анионов транспортер – OATP). В результате биодоступность и другие параметры фармакокинетики фексофенадина (AUC, C_{max}) значительно возрастают при сочетании с приемом грейпфрутового, апельсинового и яблочного соков, которые являются ингибиторами транспортеров [1, 15].

Метаболиты препаратов 2-го поколения характеризуются достаточно большой скоростью достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max} – 1-3 часа) и быстрым началом действия. Так, в тестах с гистамининдуцированными кожными пузырями дезлоратадин, левосетиризин и фексофенадин через 4 часа ингибировали их образование. FDA (Food and Drug Administration) констатирует время начала эффекта АГП с момента развития статистически значимых изменений конечной точки аллергического заболевания. Так, для дезлоратадина начало действия отмечено через 1,25-3,0 часа, для левосетиризина и фексофенадина – через 0,75-1,00 час [16]. Кроме того, препараты отличаются большой продолжительностью эффекта

с возможностью однократного приема в сутки.

Важным дифференциальным фактором, различающим АГП между собой, является выраженность седативного побочного эффекта. АГП 1-го поколения свойственно развитие выраженного седативного эффекта: сонливости в течение дня, нарушения работоспособности и дневной активности; даже при приеме на ночь в дневные часы сохраняется остаточное седативное действие, снижаются внимание и активность. В отличие от препаратов 1-го поколения H₁-блокаторы 2-го поколения имеют плохую проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), почти не вызывают седацию и другие побочные эффекты со стороны ЦНС.

Исследования последних лет показали, что концентрация лекарственных препаратов в ЦНС зависит от таких факторов, как липофильность, способность к ионизации и участие механизма эфлюкса через транспортер Р-gp. АГП 2-го поколения являются субстратами для Р-gp, который осуществляет эфлюкс препаратов из ЦНС и контролирует их проникновение через ГЭБ [17, 18]. Отсутствие или минимально выраженное седативное побочное действие препаратов 2-го поколения связано с эффективным эфлюксом через ГЭБ. Поэтому 1-е поколение H₁-блокаторов называют седативными препаратами, 2-е поколение – неседативными. Так, в сравнительном перекрестном исследовании у 44 здоровых добровольцев дезлоратадин не вызывал изменений в тесте бодрствования и тесте засыпания по сравнению с дифенгидраминам.

Новые АГП имеют минимальные побочные эффекты со стороны ЦНС (табл. 3) [1]. В крупном

когортном исследовании в Великобритании (n>24 тыс.) у больных АР, получавших дезлоратадин и левосетиризин в реальной практике, частота развития сонливости/седации составила 0,08% (9 случаев) и 0,37% (46 случаев) соответственно. При этом риск развития случаев седации был в 5 раз выше в течение первого месяца приема левосетиризина по сравнению с дезлоратадином [19].

В исследованиях у здоровых добровольцев дезлоратадин не влиял на когнитивные и психомоторные функции, на время пробуждения в отличие от дифенгидрамина. У 248 больных АР дезлоратадин в дозе 5 мг не вызывал достоверных изменений в тестах на оценку когнитивных функций по сравнению с дифенгидраминам в дозе 50 мг [20].

Таким образом, дезлоратадин и фексофенадин относят к неседативным АГП, левосетиризин – к слабоседативным [13].

Препараты H₁-блокаторов 2-го поколения с учетом их высокой селективности действия, благоприятной фармакокинетики и отсутствия (или минимального) седативного эффекта рекомендуется использовать в качестве препаратов выбора в лечении симптомов АР и хронической крапивницы.

Эффективность дезлоратадина в лечении сезонного АР изучалась в трех крупных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (около 1000 больных) [14]. Дезлоратадин назначали 14-дневным курсом в период весеннего и осеннего аллергических сезонов, симптомы заболевания оценивали отдельно и по суммарной шкале Total Symptoms Scores (TSS) и Total Nasal Symptoms Score (TNSS). Дезлоратадин эффективно уменьшал назальные и глазные симптомы по



Таблица 4. Частота побочных эффектов у пациентов с АР на фоне лечения дезлоратадином в клинических исследованиях

Характер побочных эффектов	Дезлоратадин, %	Плацебо, %
Фарингит	4,1	2,0
Сухость во рту	3,0	1,9
Миалгия	2,1	1,8
Слабость	2,1	1,2
Сонливость	2,1	1,8

шкале TSS в оба сезонных периода: на 28% (против 12,5% на плацебо) в весеннем и на 30% (против 22% на плацебо) в осеннем периодах. При этом достоверное улучшение отмечено уже после приема первой дозы препарата, а длительность эффекта удерживалась в утреннее время через 24 часа после приема в 93% по шкале TSS [14].

В двух клинических исследованиях изучали эффективность дезлоратадина у пациентов с сезонным АР и сопутствующими симптомами астмы [14]. По сравнению с плацебо помимо купирования симптомов АР дезлоратадин достоверно уменьшал симптомы астмы и потребность в β_2 -агонистах.

Дезлоратадин (Лордестин) является препаратом выбора для лечения круглогодичного аллергического ринита (АР; FDA рекомендованы лишь дезлоратадин и цетиризин). В двух крупных клинических исследованиях у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами заболевания (TSS>12, около 2000 больных) применение дезлоратадина в дозе 5 мг в течение 4 недель достоверно уменьшало баллы по

шкале TSS на 35% (против 27,4% на плацебо), достоверное уменьшение баллов TSS отмечено уже через 12 часов после приема первой дозы [14].

В ряде исследований изучалась эффективность АГП в лечении синдрома заложенности носа на фоне АР. Заложенность носа является ведущим синдромом при АР, его отмечают более 85% пациентов, причем 75% описывают его как среднетяжелый и тяжелый [20]. Почти половина пациентов считают заложенность носа наиболее значимой причиной снижения качества жизни, эмоционального функционирования, продуктивности в работе/учебе и дневной активности; 80% пациентов называют заложенность носа негативной причиной засыпания и качества сна. В последних клинических исследованиях показано, что новое поколение H_1 -блокаторов эффективно не только в контроле симптомов АР (ринореи, чихания, зуда), но и в облегчении заложенности носа, что связывают с наличием у препаратов противовоспалительных эффектов. Более ранние исследования не позволи-

ли доказать эффективность АГП, включая 2-е поколение, в улучшении лечения заложенности носа ввиду недостатков методологии этих исследований [22].

В недавнем мета-анализе, объединившем 13 клинических исследований и 3108 пациентов с АР, проводилась оценка эффективности применения дезлоратадина по динамике общих симптомов заболевания и назальной аэродинамики в течение 2-4-недельного применения. Дезлоратадин в дозе 5 мг/сут приводил к достоверному снижению баллов по шкалам TSS и TNSS на -1,63 и -0,66 соответственно и достоверному повышению пиковой скорости назального инспираторного потока на 32% по данным передней ринометрии [23]. По рекомендациям ВОЗ (2008) и Международного респираторного общества (IPCRG, 2006), АГП 2-го поколения рекомендуются для лечения заложенности носа на фоне АР в сочетании с деконгестантами [24].

АГП являются средством первого выбора для лечения хронической идиопатической крапивницы (ХИК), которая представляет собой медицинскую проблему, по степени снижения качества жизни пациентов сопоставимую с ишемической болезнью сердца. Пациенты жалуются на снижение энергии, нарушения сна, эмоциональный дистресс, ограничение социальной активности [25]. В нескольких исследованиях (n=894) изучалась эффективность дезлоратадина у пациентов с умеренной/тяжелой ХИК [26].

Таблица 5. Динамика симптомов аллергических заболеваний на фоне лечения дезлоратадином

Симптомы	Отсутствие симптомов, %		Симптомы умеренной тяжести и тяжелые, %	
	исходно	в конце	исходно	в конце
Заложенность носа	14,3	54	67,3	6,5
Ринорея	12,1	61,8	69,2	4,9
Чихание/зуд в носу	10,5	62,8	71,1	4,7
Слезотечение	19,5	76,2	51,7	3,2
Жжение/зуд в глазах	16,7	71,5	57,1	3,6
Покраснение глаз	24,6	81,9	43,1	2,5
Кожный зуд	53,2	80,3	30,1	3,7

Дезлоратадин уменьшал все основные симптомы крапивницы по шкалам зуда, пузырей, крапивницы и общих симптомов на 50-70%. Действие дезлоратадина продолжалось до 24 часов, уменьшение симптомов зуда в конце интервала дозирования составляло 45% (против 4% на плацебо) после первой дозы и 69% через 6 недель приема. Отмечено достоверное уменьшение размеров и числа пузырей на фоне терапии дезлоратадином при длительном применении. Эффективность дезлоратадина после первой дозы по динамике TSS составила 41% (против 10 % на плацебо), через неделю – 51% (против 19% на плацебо). Пациенты отметили уменьшение проблем сна и дневной активности на 80% [27]. В исследовании по оценке качества жизни у пациентов с ХИК на фоне приема дезлоратадина в течение 7 дней отмечено уменьшение баллов по шкале опросника Dermatology Life Quality Index с 13,4 до 9,1 [28].

Анализ безопасности дезлоратадина по базе данных исследований (около 6000 больных) показывает частоту возникновения нежелательных реакций, сравнимую с уровнем плацебо (табл. 4) [14]. Не выявлено различий в частоте нежелательных реакций у детей в возрасте 2-11 лет на фоне приема дезлоратадина (12,7 против 10,7% на плацебо); у пожилых лиц частота нежелательных реакций оказалась даже меньше уровня плацебо (1,7 против 10,0% соответственно) [14].

Представляют интерес результаты изучения эффективности и переносимости новых АГП в постмаркетинговых наблюдательных исследованиях реальной клинической практики, охватывающих большую популяцию пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Эффективность и переносимость дезлоратадина в реальной клинической практике лечения аллергических заболеваний изучалась в четырех крупных наблюдательных исследованиях 2001-2002 гг. в Германии [29]. Общее число пациентов в возрасте старше 12 лет в данном мета-анализе составило 77 880. Основными

Таблица 6. Динамика степени нарушений сна и дневной активности на фоне лечения дезлоратадином

Симптомы	Отсутствие симптомов, %	
	исходно	в конце
Нарушение сна	27,1	78,5
Нарушение дневной активности	19,8	75,7

заболеваниями были АР с характерными симптомами со стороны носа, сопутствующими глазными симптомами и ХИК. Симптомы аллергических заболеваний оценивались дважды: исходно и в конце лечения (табл. 5); дополнительно проводилась оценка степени нарушения сна и дневной активности, а также частота побочных эффектов. Умеренные и тяжелые проявления аллергических заболеваний наблюдались у 70% больных АР и 30% – крапивницей, 50% пациентов имели сопутствующие глазные симптомы. В результате лечения дезлоратадином отмечен значимый по выраженности клинический эффект, у подавляющего числа пациентов наблюдалось купирование симптомов. Причем быстрое начало действия на фоне приема дезлоратадина отметили 67% пациентов и 63% врачей [29].

Помимо купирования основных симптомов аллергических заболеваний у пациентов в подавляющем большинстве случаев улучшалось общее состояние в виде нормализации сна и повышения дневной активности (табл. 6) [29].

По оценке пациентов, эффективность терапии дезлоратадином была отличной/хорошей в 98,5%, по оценке врачей – в 99,1 % [29]. В мета-анализе выделена подгруппа в составе 17 575 пациентов, имевших неэффективную предшествующую терапию другими препаратами 2-го поколения (лоратадином, цетиризином, фексофенадином). Анализ эффективности дезлоратадина в этой подгруппе также показал высокий уровень: 90,3% – по оценке пациентов и 91,6% – по оценке врачей. Эти результаты имеют большое значение для определения преимуществ между разными АГП, т.к. в сравнительных клинических иссле-

дованиях различий между препаратами установлено не было.

По результатам мета-анализа в наблюдательных исследованиях выявлено 386 нежелательных реакций 287 (0,37%) пациентов; прекращение лечения в связи с их развитием потребовалось 166 (0,21%) пациентам [29]. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне лечения дезлоратадином были слабость (0,07%), головная боль (0,07%), сухость во рту (0,04%), тошнота (0,03%).

Таким образом, дезлоратадин (Лордестин) является высокоэффективным АГП 2-го поколения, о чем свидетельствуют результаты плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследований пациентов с аллергическими заболеваниями. Лечение дезлоратадином достоверно уменьшает назальные и глазные симптомы при разных формах АР (сезонном, круглогодичном), ассоциированную с ним заложенность носа, а также купирует симптомы хронической крапивницы. Дезлоратадин улучшает качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями благодаря нормализации сна и дневной активности, уменьшению депрессии и отсутствию седативного эффекта. Эффективность и хорошая переносимость дезлоратадина подтверждается и в наблюдательных популяционных исследованиях. Кроме того, по результатам наблюдательных исследований показано преимущество дезлоратадина у пациентов с неэффективной предшествующей терапией другими АГП, что позволяет использовать дезлоратадин в таких случаях.

Список литературы находится в редакции

Лордестин

дезлоратадин

таблетки по 5 мг, упаковки по 10 и 30 таблеток



RGD:78360/RU

Аллергия, я тебя не боюсь!



Показания к применению:

- аллергический ринит, включая персистирующий и интермиттирующий, поллиноз (для быстрого купирования симптомов таких, как зуд в глазах, выделения из слизистой носа, чихание, зуд, заложенность и отек слизистой оболочки полости носа, гиперемия конъюнктивы, слезотечение, кашель, зуд в области неба);
- купирование симптомов хронической идиопатической крапивницы (снижение количества элементов высыпаний, уменьшение зуда).

Способ применения и дозы:

для взрослых назначается по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в день, в одно и то же время суток, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Побочные действия:

повышенная утомляемость; головная боль, головокружение; тахикардия, сердцебиение; сухость во рту, диспепсия, боль в животе; реакции гиперчувствительности; гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» ферментов, гепатит, дисменорея; миалгия; галлюцинации, психомоторная гиперреактивность, бессонница, сонливость.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к дезлоратадину, любому из вспомогательных ингредиентов или к лоратадину;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия:

При совместном применении с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, флуоксетином и циметидином клинически значимых изменений концентрации дезлоратадина в плазме не выявлено. Лордестин не усиливает угнетающее действие этанола на психомоторную функцию.

Особые указания:

При применении препарата в суточной дозе 5 мг частота возникновения сонливости не превышала таковую в группе плацебо. В клинических исследованиях при однократном приеме Лордестина в суточной дозе 7,5 мг признаков влияния на психомоторную функцию отмечено не было. В рамках исследования с однократным приемом дезлоратадина с участием взрослых

пациентов, прием дезлоратадина в дозе 5 мг не влиял на стандартные показатели работоспособности в полете, включая усиление сонливости, или задания, связанные с выполнением полета.

Лордестин следует использовать с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности. Дезлоратадин проникает в грудное молоко, поэтому женщинам, кормящим грудью, принимать Лордестин не рекомендуется.

Не отмечено влияния Лордестина при применении в рекомендованных дозах на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако, учитывая, что у пациентов может отмечаться сонливость, рекомендуется соблюдать осторожность при появлении побочных эффектов со стороны центральной нервной системы.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

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

РК-ЛС-5-019160 от 15.08.2012

Разрешение на рекламу №4173 от 17.07.2013



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

г. Алматы, ул. Нурлыбаева, 11
тел.: (727) 258 26 22 (23), факс: (727) 262 00 58, e-mail: info@richter.kz

Ученые нашли способ обнаружения рака легкого по дыханию

Рак – это страшное заболевание, при котором нарушается нормальное деление клеток, образуется патологическая ткань, которая быстро разрастается и дает метастазы в органы, отличные от очага первичного поражения. При отсутствии ранней диагностики и квалифицированного лечения данное заболевание заканчивается летальным исходом. Именно скорость выявления онкологических заболеваний определяет шансы на успешное излечение. Особенно опасен рак легкого в связи с его частотой и стремительностью развития патологии дыхательной системы. Ученые Университета Латвии предложили использовать новый способ в диагностике рака легких. Он основан на мониторинге состава выдыхаемого воздуха испытуемого. Данные исследования были представлены 9 сентября в Барселоне на собрании Европейского респираторного общества. Зачастую успешность противораковой терапии зависит от того, насколько рано было выявлено данное заболевание. Причем процент смертей при обнаружении рака легкого сравнительно выше, чем при других онкологических заболеваниях. На данный момент для определения наличия онкологических процессов в организме человека используется ряд тестов: анализы крови, мочи, микроскопическое исследование участка подозреваемой ткани, флюорография и томографическое исследование грудной клетки. На выступлении в Барселоне 9 сентября Латвийские ученые предположили ввести в использование более простой и безопасный метод диагностики рака легких на основе анализа выдыхаемого воздуха. Воздух в процессе исследования проходит через специаль-

ную установку – «Электронный нос». В результате устройство получает информацию об определенных летучих веществах, которые свойственны выделяться при раке легкого. Уже сейчас прибор не только ставит диагноз рака, но и отличает онкологические процессы от воспалительных изменений дыхательных путей, таких как грипп и ОРВИ. Для исследования была сформирована группа из 475 человек. Около половины из них страдали раком легких, остальные – были полностью здоровы, либо имели легочную патологию отличную от рака. В ходе исследования устройство «электронный нос» смогло поставить диагноз рака в подавляющем большинстве случаев: ложных диагнозов было всего десять, что является очень хорошим результатом для экспериментальной установки. В качестве второго этапа исследования ученые научили машину отличать онкологические заболевания от других изменений, происходящих в легких. Ученые считают, что сделанные выводы помогут в ближайшем будущем понять механизм развития рака легких и улучшить ситуацию в его лечении и ранней диагностике.



Британские ученые на пороге открытия универсального лекарства от гриппа

Грипп – это крайне распространенное заболевание, вызываемое рядом вирусов. Он может протекать как легко, так и в тяжелых формах с множеством осложнений. Ученые уже не один десяток лет борются с данным заболеванием. Сделаны определенные успехи в лечении и профилактике, однако современные методы далеки от совершенства, ведь постоянные мутации вируса вынуждают ученых каждый новый сезон изменять состав вакцины под реалии настоящего заболевания. Научный коллектив британских ученых Национального института здравоохранения и Имперского колледжа Лондона приблизились к пониманию механизмов защиты организма от гриппа. Они заявляют, что стоят на пороге открытия универсальной вакцины нового поколения. В 2009 году был проведен ряд исследований инфекции в полевых условиях. Ученые хотели понять, почему одни люди гриппом не болеют вообще, тогда как другие переносят заболевание каждый эпидемический сезон. Оказалось, что все дело в CD8-лимфоцитах (Т-клетки антиген-опытного типа). Их высокая концентрация в крови формирует защитный барьер от множества штаммов вирусов, включая грипп. Если ученые найдут доступный способ повышать их концентрацию с помощью различных стимулов, то будет решена проблема с ежегодной доработкой противогриппозной вакцины. На данный момент она разрабатывается с учетом постоянной мутации. В связи с этим ученым необходимо постоянно менять состав вакцины.

Парацетамол может вызывать астму у детей

Испанские ученые выяснили, что парацетамол увеличивает риск развития астмы у детей в последующие несколько лет после приема. Согласно статье, опубликованной в *European Journal of Public Health*, у тех детей, которые принимали препарат один раз в месяц, риск развития астмы в будущем увеличивается в пять раз. В целом, чем чаще дети принимали препарат, тем более выраженными были у них симптомы заболевания.

Препарат является наиболее популярным болеутоляющим средством – например, по данным *The Daily Mail*, около 84 процентов британских младенцев получают это лекарство от боли и лихорадки в течение первых шести месяцев своей жизни. Хотя в инструкции к препарату указаны дозировки для детей в зависимости от их возраста, на настоящий момент предупреждение о риске развития астмы отсутствует.

В ходе исследования, проведенного учеными университета города Ла-Корунья (Испания), были опрошены родители более 20 тысяч детей в возрасте от шести до семи лет и от 13 до 14 лет. Родители ответили на вопросы о том, наблюдаются ли у их детей симптомы астмы, как часто они давали им парацетамол в течение предыдущего года, а также в период, когда дети были младенцами.

В результате выяснилось, что чем чаще дети принимали препарат, тем более выраженными были у них симптомы астмы. У тех детей в младшей возрастной группе, которым давали парацетамол по меньшей мере один раз в месяц, вероятность заболевания астмой увеличивается в 5 раз по сравнению с теми, кто не принимал лекарство.

Исследование также показало, что 13-14-летние подростки на 40 процентов чаще страдают астмой, если они принимали парацетамол в течение предыдущего года. Если же они принимали препарат, по крайней мере, раз в месяц, то риск развития симптомов заболевания возрастал в 2,5 раза.

Ученые объясняют этот феномен тем, что парацетамол может уменьшать уровень глутатиона – антиоксиданта, защищающего клетку от токсичных агентов в легких и крови, что приводит к повреждению легочной ткани. Основываясь на полученных результатах, авторы работы советуют родителям по возможности избегать лечения детей младше 12 лет лекарственными препаратами, содержащими парацетамол.

Парацетамол – популярное жаропонижающее и обезболивающее средство. В последнее время появились сведения о том, что парацетамол может вызывать развитие острой печеночной недостаточности, а также аллергические кожные реакции.



Новые рекомендации по лечению при обструктивном апноэ во сне

Американский колледж врачей рекомендует использовать приборы для создания положительного давления в дыхательных путях в качестве инициальной терапии.

24 сентября 2013 г. группа ученых из Американского колледжа врачей (*American College of Physicians*) в журнале «*Annals of Internal Medicine*» представили новые рекомендации по ведению пациентов с обструктивным апноэ во сне. Рекомендации базируются на соответствующей научной литературе, опубликованной в период 1966-2012 гг.

В рассматриваемых исследованиях работами оценены различные варианты лечения при апноэ, такие как создание постоянного положительного давления в дыхательных путях при помощи прибора (ППДД), использование дентальных приборов во время сна, хирургические вмешательства, позиционная терапия, фармакологическое лечение, интервенции по уменьшению массы тела у пациентов с ожирением.

Согласно результатам, ППДД уменьшало количество эпизодов апноэ во сне со средним качеством доказательств, однако при этом не оказывало влияния на другие важные клинические исходы. В сравнении перорального и назального ППДД, как и регулируемого и нерегулируемого ППДД, а также с/без увлажнения воздуха, не выявлено достоверных различий.

Использование дентальных приборов оказывало позитивное влияние на проявления апноэ во сне (количество эпизодов апноэ за час, индекс пробуждений, минимальная сатурация кислородом) со средним качеством доказательств. Однако ППДД со средним качеством доказательств превосходило дентальные приборы в улучшении сна.

Также в рассматриваемых работах интенсивные программы для уменьшения массы уменьшали количество эпизодов апноэ у лиц с ожирением с низким качеством доказательств.

На основании этой и другой информации ученые предложили три рекомендации:

Для всех пациентов с обструктивным апноэ во сне и ожирением необходимым является прохождение программ по уменьшению массы тела.

В качестве инициальной терапии обструктивного апноэ во сне следует использовать ППДД.

Дентальные приборы можно использовать в качестве альтернативы ППДД для пациентов с обструктивным апноэ во сне, которые предпочитают этот вариант лечения или испытывают нежелательные явления, ассоциированные с ППДД.

При рассмотрении РКИ с применением миртазапина, ксилонметазолина, флутиказона, пароксетина, пантопразола, комбинации кортикостероида и ППДД, ацетазоламида и протриптилина убедительных доказательств их эффективности при обструктивном апноэ во сне не получено. Что касается хирургического лечения, этот вариант терапии ассоциирован с различными рисками и нежелательными явлениями. Таким образом, по мнению ученых, существующих доказательств недостаточно для применения фармакотерапии или хирургического вмешательства в качестве инициальной терапии при апноэ во сне.

Qaseem A., Holty J.-E. C., Owens D.K. et al. (2013) Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann. Intern. Med., 24 Sept. [Epub ahead of print].

Виталий Безшейко

Разработан новый метод диагностики ОРВИ

Исследователи из Школы медицины университета Дьюка (США) разработали и успешно испытали методику, позволяющую с 90-процентной точностью по генетической картине иммунного ответа в крови выявить вирусную природу инфекции верхних дыхательных путей, исключив бактериальное заражение, и избежать таким образом необоснованного применения антибиотиков. Главным преимуществом нового метода является его универсальность, то есть способность выявлять присутствие абсолютно всех, даже ранее неизвестных патогенов. Работа опубликована 18 сентября в журнале *Science Translational Medicine*.

В отличие от действующих методик, основанных на выявлении следов конкретных патогенов в крови, Джеффри Гинсбург (Geoffrey S. Ginsburg) и его коллеги проводят анализ клеток крови на уровне экспрессии 30 генов, специфично вовлеченных в иммунный ответ на острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), используя метод полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR). Этот метод позволяет выявить присутствие в клетках мРНК даже в очень небольших количествах.

Испытание метода на 102 добровольцах, поступивших в приемное отделение больницы с повышенной температурой, позволило установить, что 28 из них заражены вирусной, а 39 – бактериальной инфекцией. Чувствительность метода к присутствию вируса составила 89 процентов, а точность исключения его наличия – 94 процента. Результаты анализа были готовы через 12 часов, однако, по словам Гинсбурга, в дальнейшем это время, как и количество анализируемых генов «отпечатков» может быть сокращено.

«В свете грозящих человечеству пандемий «птичьего» гриппа или нового коронавируса становится



чрезвычайно важной более быстрая и значительно более точная диагностика наличия вирусной инфекции, чем используемая в клинической практике в настоящее время, – отметил Гинсбург, слова которого приводит NewsWise. – Эти анализы для подтверждения присутствия инфекции требуют знания, о каком патогене идет речь, так как являются штаммо-специфичными. Предложенный нами метод может быть использован при появлении новых, ранее неизвестных патогенов, в том числе в случае биотерроризма».

По мнению соавтора Гинсбурга, Кристофера Вудса (Christopher W. Woods), в случае, если эффективность нового анализа будет подтверждена в ходе дальнейших, более масштабных испытаний, его внедрение в клиническую практику позволит решить одну из наиболее глобальных проблем, стоящих сейчас перед человечеством – распространение антибиотикоустойчивости микроорганизмов. «Метод, позволяющий точно идентифицировать вирусную инфекцию, при которой применение антибиотиков бесполезно, даст возможность снизить неоправданное использование антибактериальных препаратов и тем самым ограничить процесс появления все более резистентных патогенов», – считает Вудс.

medportal.ru