



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

№ 1 – 2014

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВОГО ЭВЕНА ВДРАВООХРАНЕНИЯ

№ 1 – 2014



Топическая терапия острой назальной обструкции

Ишемическое поражение толстого кишечника: диагностика и лечение

Фармакоэкономическая оценка применения хондропротекторов при остеоартрозе

Тема номера: БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И.Н. Денисов (главный редактор, академик РАМН, профессор)
Б.В. Агафонов (зам. главного редактора, Москва)
А.А. Стрелюхов (зам. главного редактора, Москва)
Н.В. Толпий (ответственный секретарь)
Г.Е. Ройтберг (Москва) **О.Ю. Кузнецова** (С.-Петербург)
Г.П. Арешев (Москва) **О.М. Лесняк** (Екатеринбург)
Г.И. Нечаева (Омск) **Г.В. Шавкута** (Ростов-на-Дону)
Б.Л. Мовшович (Самара) **Г.И. Лысенко** (Киев)
О.П. Щепин (Москва) **А.П. Байда** (Ставрополь)
М.С. Доценко (С.-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.И. Черниенко (Москва) **О.В. Андреева** (Москва)
А.В. Шабров (С.-Петербург) **А.А. Джумагазиев** (Астрахань)
А.А. Абдуллаев (Махачкала) **О.Н. Сигитова** (Казань)
В.Р. Вебер (Великий Новгород) **Т.В. Заугольников** (Москва)
Е.В. Панфилова (Томск) **Е.В. Казакевич** (Архангельск)
П.Г. Петрова (Якутск) **Т.В. Болотнова** (Тюмень)
И.В. Юбрина (С.-Петербург) **Н. Нармухамедова** (Ташкент)
Ю.А. Коротков (Москва) **А. Юргутис** (Клайпеда)
В.П. Сажин (Тульская обл.) **Н.Н. Шевцова** (Московская обл.)
С.А. Чорбинская (Москва) **Н.В. Суслинова** (Чебоксары)
Ю.М. Комаров (Москва) **Н.Н. Симонова** (Москва)
Т.А. Протопопова (Москва) **В.И. Стародубов** (Москва)
С.А. Бабанов (Самара)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

А. Синичкин – исполнительный директор проекта
Н. Маркотенко – руководитель проекта
(nikitina1404@yandex.ru)
Т. Чемерис – выпускающий редактор
А. Лозовская – журналист
Т. Афонькин – дизайнер
Л. Королева
Е. Самойлова – корректоры
Т. Кудрешова – подписка и распространение
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Адрес редакции:
127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии ООО «Издательство Юлис».
Тираж 20 000 экз.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник семейной
медицины» и письменное разрешение редакции обязательны.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №77-18324 от 21 сентября 2004 г.

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ СЕГОДНЯ

**Пациенты-мужчины абсолютно
не умеют худеть**2

**НАЖБП: как остановить
развитие заболевания на ранней стадии**4

«Мелодия добра» звучит в Москве5

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

С.В. МОРОЗОВА

**Актуальные аспекты топической терапии
острой назальной обструкции**6

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Н.М. НЕНАШЕВА

**Возможности ступенчатой терапии астмы
в рамках одной молекулы
ингаляционного глюкокортикостероида –
мометазона фуората**12

С.Н. АВДЕЕВ

**Спирива Респимат – новая форма
тиотропия бромид**20

А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ

**ХОБЛ: перспективы
бронхолитической терапии**32

С.Ю. ЧИКИНА, Н.В. ТРУШЕНКО, А.Г. ЧУЧАЛИН

**Некоторые особенности одышки
у больных хронической обструктивной
болезнью легких и бронхиальной астмой** ...38

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ

**Изменения толстой кишки у больных
с метаболическим синдромом**48

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ

И.С. САРДАРЯН, О.А. ГРОМОВА, Т.Р. ГРИШИНА

**Фармакоэкономическая оценка
применения хондропротекторов
в лечении остеоартроза**56

Пациенты-мужчины абсолютно не умеют худеть

Говоря о снижении веса, мы обычно имеем в виду представительниц прекрасного пола. Однако многим больным общетерапевтического профиля похудение показано отнюдь не из соображений эстетики. О том, как донести до конкретного пациента важность снижения веса, как мотивировать его и при необходимости облегчить процесс похудения при помощи хирургических вмешательств, мы беседуем с ведущим пластическим хирургом многопрофильной клиники «Студия эстетической медицины» к.м.н. Александром ЖУКОВЫМ.



– Насколько актуальна проблема избыточного веса для пациентов-мужчин? Нужно ли мужчинам худеть и зачем?

– Культурные, эстетические каноны нашего общества действительно очень либеральны по отношению к представителям сильного пола. Даже если у мужчины избыточный вес, он, посмотрев в зеркало, скорее всего еще раз убедится в том, что с его фигурой все в порядке и менять образ жизни не стоит. Тем не менее, пока мужчина пребывает в уверенности, что 10, 20 и более килограммов лишнего веса ничего не значат, организм продолжает разрушаться...

– Развивается метаболический синдром?

– Да, но не только. Беседовать с пациентом о метаболизме абсолютно бесполезно, для него это такая же абстракция, как вред курения: о нем все говорят, но никто не верит в существование проблемы. Гораздо эффективнее приводить конкретные, понятные пациенту примеры. Можно рассказать, как избыточный вес влияет на опорно-двигательный аппарат, особенно на коленные и тазобедренные суставы. Они несут огромную нагрузку, которая приводит к развитию тяжелых поражений хряща. Рано или поздно такие пациенты оказываются в очереди на эндопротезирование сустава, но и тогда вопрос снижения веса не утрачивает актуальности. Ведь если пациент не похудеет, проблемы с суставами не решаются.

Важно понимать (и постоянно повторять пациентам), что боли в суставах – это не просто дискомфорт, это ограничение подвижности и зачастую полная или частичная утрата трудоспособности.

Еще одна проблема, связанная с избыточным весом, – повышение артериального давления. Само по себе оно мало волнует пациентов, поскольку является чрезвычайно распространенным и недооцененным патологическим состоянием. В этом случае задачей врача первичного звена становится смещение внимания пациента со значений артериального давления на последствия его повышения. Причем говорить следует не об инфарктах, а об инсультах, вызывающих серьезные и зачастую необратимые нарушения. В лучшем случае пациенту, перенесшему инсульт, предстоят месяцы реабилитации, в худшем – годы жизни в парализованном состоянии. Мало кто из мужчин готов стать такой обузой для своих родных и близких, поэтому подробное описание возможных последствий артериальной гипертензии, как правило, заставляет их задуматься о снижении веса.

Полные мужчины чаще страдают от апноэ. Они не только храпят во сне, но и постоянно просыпаются, не достигая той фазы сна, в которой происходит наиболее активная выработка тестостерона. В итоге пациент не высыпается, чувствует себя вялым и разбитым, а снижение уровня тестостерона усугубляет ситуацию и играет определенную

роль в развитии эректильной дисфункции – еще одного распространенного последствия избыточного веса.

– То есть ожирение приводит к импотенции?

– Да. Во-первых, у пациентов с избыточным весом нарушается выработка тестостерона. Во-вторых, избыточный вес негативно влияет на состояние сосудов полового члена. Стенки вен деформируются таким образом, что кровь беспрепятственно оттекает из кавернозных тел даже во время полового возбуждения, и эрекция не возникает. К сожалению, эта проблема, единожды возникнув, не исчезнет даже после снижения веса – пациенту потребуются специальная восстановительная операция. Однако многие другие проблемы со здоровьем, вызванные избыточным весом, благополучно разрешаются после того, как масса тела приходит в норму.

– Значит, пациентам нужно просто похудеть?

– Да, но зачастую это оказывается отнюдь не просто. С одной стороны, для пациентов-мужчин снижение веса является даже более важной задачей, чем для женщин. Если женщины набирают вес за счет увеличения объемов подкожной жировой клетчатки, то у мужчин появляется избыток висцерального жира, более опасного в плане развития общесоматических патологий, о которых я уже говорил.

Проблема в том, что пациенты-мужчины абсолютно не умеют худеть. Иногда ситуация доходит до абсурда: люди, управляющие огромными производствами, где трудятся 10–20 тысяч человек, не могут справиться с меню собственного ужина. И в этом случае на помощь приходит хирургия.

– Вы имеете в виду липосакцию?

– Нет, липосакцию или подобную операцию провести невозможно, поскольку жировые отложения у мужчин обычно сконцентрированы в сальниках. Попытки хирургического иссечения сальников предпринимались, но такие операции часто приводили к нежелательным последствиям и от них решили отказаться. Мужчине, который решил снизить вес, мы обычно рекомендуем установку внутрижелудочного баллона. Процедура проводится с помощью гибко-волоконной оптики, которая применяется при гастроскопии, никаких разрезов при этом не делается. Интересно, что установка баллона носит не только терапевтический, но и диагностический характер: если у пациента алиментарное ожирение, обусловленное неадекватным питанием, баллон поможет снизить вес. Если же дело в эндокринных расстройствах, вес не изменится. Вторым вариантом хирургического лечения ожирения является установка лап-бенда, специальной манжеты, обхватывающей желудок снаружи, в результате чего орган принимает форму песочных часов. Фактически у пациента оказывается два желудка – малый и большой. Пища сначала попадает в первый, задерживаясь, приходит в кашицеобразное состояние и лишь затем опускается и попадает в кишечник. Эта операция несколько сложнее баллонирования, поскольку проводится лапароскопически, через прокол. В любом случае и баллон, и манжету можно установить практически в любой день, а при необходимости легко удалить.

– Какова стандартная продолжительность ношения этих приспособлений?

– Согласно стандарту баллон ставится на 180 дней. За это время пациент (если мы говорим об алиментарном ожирении) успевает потерять значительную часть избыточного веса. Правда, скорость снижения веса – показатель индивидуальный, не поддающийся прогнозированию. Кто-то может похудеть на 5 килограммов, а кто-то – на 15.

– Как долго сохраняется эффект операции?

– Теоретически на всю оставшуюся жизнь. Практически это зависит от самого пациента, от того, будет ли он питаться фастфудом после окончания срока ношения баллона или лап-бенда или сможет организовать свое питание таким образом, чтобы больше не испытывать проблем с лишним весом.

Правда, после успешного снижения веса (особенно если речь идет о потере нескольких десятков килограммов) пациенту может понадобиться еще одно хирургическое вмешательство – абдоминопластика. Висцеральные жировые отложения растягивают не только кожу, но и апоневроз живота, сухожильное образование, лишенное эластических волокон и не восстанавливающее свою форму даже после уменьшения объема живота. То есть пациент худеет, но вместо подтянутого живота получает некрасивый «фартук», некорректируемый ни диетами, ни упражнениями.

Если мужчине важно хорошо выглядеть, производить впечатление спортивного и подтянутого, он решается на абдоминопластику. В ходе этой операции мы делаем разрез по линии бикини, мобилизуем слой подкожной жировой клетчатки и кожи до реберных дуг, ушиваем апоневроз и иссекаем избыток кожи. Если у пациента присутствуют излишки подкожной жировой клетчатки, мы можем ее иссечь в ходе этой же операции. Также во время абдоминопластики можно решить проблему пупочных грыж или грыж белой линии, если они имеются у пациента.

– Иными словами, операция решает как эстетические, так и некоторые соматические проблемы пациентов?

– Да, но я бы расширил понятие. Это не только эстетические, но и социальные проблемы. Все мы живем в обществе и стараемся соответствовать существующим в нем представлениям об успешности. Полные люди, хотя и производят впечатление милых и добродушных, реже ассоциируются с легкостью, высокой скоростью действий и прочими атрибутами современного делового человека. Да и в личной жизни могут появиться определенные сложности – некоторым женщинам важно, чтобы их партнер производил впечатление сильного и жесткого человека.

Даже если отвлечься от восприятия других людей, остается проблема самочувствия. Сложно чувствовать себя бодрым и активным, когда носишь несколько десятков лишних килограммов, негативно воздействующих на сердечно-сосудистую, эндокринную и другие системы организма. Поэтому я всегда призываю своих пациентов худеть. И неважно, каким способом – терапевтическим или хирургическим. 

НАЖБП: как остановить развитие заболевания на ранней стадии

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является стремительный рост распространенности неалкогольной жировой болезни печени. Сегодня в структуре всех патологий печени это заболевание занимает третье место, уступая лишь гепатиту С и алкогольной дистрофии.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) очень высока. В России этим заболеванием страдают около 40 (27%) млн человек¹.

Свое название заболевание получило в 1980 г. Именно тогда в печени пациентов, не злоупотреблявших алкоголем, были обнаружены изменения, сходные с теми, которые наблюдаются при ее алкогольном поражении, а именно накопление жира в клетках печени – гепатоцитах.

Основной причиной развития НАЖБП является метаболический синдром, который включает в себя абдоминальное ожирение, диабет 2-го типа, артериальную гипертензию и нарушение обмена липидов. По мнению врачей, все эти проблемы начинаются с инсулинорезистентности, то есть с нарушения метаболического ответа организма на инсулин, в развитии которого одну из ведущих ролей играет наследственный фактор. Именно инсулинорезистентность приводит к нарушению метаболизма жирных кислот в гепатоцитах. Развитию заболевания способствует и окислительный стресс, вызывающий перекисное окисление липидов, видоизменение, а затем и гибель гепатоцитов, воспаление ткани печени и развитие фиброза.

Проблема НАЖБП усугубляется тем, что ее клиническое течение практически бессимптомное. Симптомы появляются уже на запущенной стадии неалкогольного стеатогепатита, когда возникают неприятные ощущения в правом подреберье вследствие присоединившейся дискинезии желчевыводящих путей. Более ранние симптомы – слабость, вялость, нарушение пищеварения после еды, тошнота, кожный зуд, как правило, незаметны. Их редко связывают с заболеванием печени. Подобное отсутствие ярко выраженной симптоматики приводит к плачевным результатам. По результатам всероссийского многоцентрового исследования, практически у одной трети пациентов, обратившихся к врачам общей практики с проблемами различного рода, обнаружилась НАЖБП².

Если НАЖБП не диагностировать и не остановить на ранней стадии (стеатоза), заболевание может прогрессировать до стеатогепатита, когда к жировой дистрофии добавляется воспаление. Такие факторы риска, как ожирение, сахарный диабет и пожилой возраст, могут способствовать развитию патологии печени вплоть до фиброза, цирроза, карциномы. Именно поэтому так важно проходить плановые осмотры и вовремя отслеживать любые изменения. Для этого необходимо проходить ультразвуковое исследование,

сдавать анализ крови на печеночные пробы и вирусные гепатиты, посещать врача-гепатолога. Необходимо учесть, что такие обследования нельзя проводить в течение нескольких дней после обильного приема спиртных напитков: врачу будет трудно определить причину повреждения печени (заболевание или влияние алкоголя). Подобную диагностику печени рекомендуется проводить регулярно – не реже 1 раза в год. Поскольку печень – орган восстанавливающийся, НАЖБП – заболевание обратимое.

Основными подходами к лечению НАЖБП являются снижение массы тела и специальная диета. Снижение веса на 3–5% уменьшает стеатоз, а на 10% останавливает процесс воспаления и отмирания клеток печени³. При этом терять лишние килограммы рекомендуется постепенно – не более 500–1000 граммов в неделю.

Профилактическое действие оказывает диета, содержащая ненасыщенные жиры, антиоксиданты и белки, желательно растительного происхождения. Полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в растительных маслах (льняном, подсолнечном), листовых овощах, грецких орехах, рыбе, морепродуктах, влияют на стабилизацию клеточных мембран, регулируют синтез желчных кислот.

Корректируются также инсулинорезистентность и липидный обмен. Если налицо стадия стеатогепатита, необходимо нивелировать воспаление печени, приостановить развитие фиброза и устранить окислительный стресс. Несколько задач сразу решает использование гепатопротекторов с эссенциальными фосфолипидами – основными липидными элементами клеточных мембран и митохондрий гепатоцитов (например, Эссенциале форте Н). Именно фосфолипиды в процессе развития жировой болезни окисляются и разрушаются, оставляя клетки печени поврежденными, а значит, уязвимыми для любых негативных воздействий.

Кроме гепатопротекторов больным назначают препараты из класса бигуанидов и глитазонов, а также средства для нормализации липидного обмена. Поскольку последние (в частности, статины) негативно влияют на печень, врачи назначают их в комплексе с гепатопротекторами, что обеспечивает их безопасность.

Причина жировой болезни печени зачастую кроется в неправильном образе жизни – гиподинамии, нерациональном питании. Поэтому основной способ профилактики НАЖБП – изменение образа жизни, введение физической активности, соблюдение культуры питания. 

¹ Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2011. № 28. С. 17–22.

² Эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903. 2007.

³ AASLD Practice Guideline. The diagnosis and management of NAFLD // Hepatology. 2012. Vol. 55. № 6.

«Мелодия добра» звучит в Москве

В первой половине февраля благотворительный фонд «Мелодия добра» провел два развлекательных мероприятия для пациентов, которые проходят длительное лечение в стационарах Москвы.

Фонд «Мелодия добра» 3 февраля организовал и провел благотворительный концерт «С любовью к вам!» для врачей и пациентов городской психиатрической больницы № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Мероприятие открыл главный врач психиатрической больницы № 13 Алексей Юрьевич ИСРАЕЛЯН. Он тепло приветствовал сотрудников и пациентов ЛПУ, гостей из фонда «Мелодия добра», прибывших для проведения праздника, а также сказал несколько слов о том, насколько важно его пациентам сохранять исключительно силу духа.

Концерт открылся выступлением Екатерины КОРНИЕНКО, участницы арт-студии клуба «Сильные духом», исполнившей песню Булата Окуджавы «Мастер Гриша». Затем на сцене сменяли друг друга профессиональные исполнители: певица Виктория БЕЛОВА, ее ученица певица Анабелла АРУТЮНЯН, зарубежная гостья, участница белорусского проекта «Академия талантов» Анастасия ЛАСКО. Завершился концерт выступлением доброго друга фонда «Мелодия добра» Александра КРИВИКА.

Через 10 дней после благотворительного концерта «С любовью к вам!» благотворительный фонд «Мелодия добра» провел еще одно мероприятие, на этот раз для пациентов Домодедовского центра реабилитации лиц с ограниченными возможностями «Надежда».

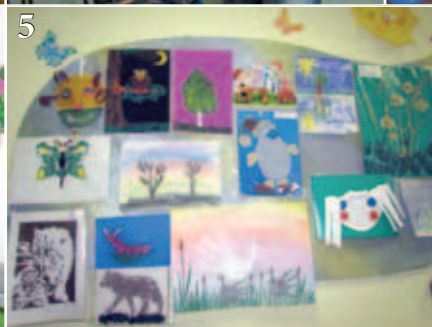
Совместно с преподавателями и студентами Московского театрально-художественного техникума № 60 фонд «Мелодия добра» провел познавательно-развлекательный мастер-класс «В гостях у мультика».

Преподаватель техникума Варвара Евгеньевна БАБИЧЕВА и студентки Анна ИВАНОВА и Евгения БОГДАНОВА раскрыли детям и подросткам, находящимся на лечении в центре «Надежда», секреты создания мультипликационного фильма. Затем мультипликаторы совместно с пациентами центра «Надежда» сделали свой олимпийский факел, загоревшийся всеми цветами радуги на экране кинопроектора.

Мероприятие вызвало огромный интерес не только у детей с ограниченными возможностями и их родителей, но и у прессы. Не остались в стороне и государственные служащие: на празднике присутствовала заместитель министра социальной защиты Московской области Надежда Евгеньевна УСКОВА.

Благодаря заботе друзей и помощников фонда «Мелодия добра» – Екатерины БУРЕ и сотрудников издательского центра «Вентана граф» все участники мастер-класса получили подарки.

Мероприятия фонда «Мелодия добра» вызвали огромный интерес у пациентов и медицинского персонала лечебных учреждений. Скорее всего уже в ближайшее время друзья и сотрудники фонда вновь посетят городскую психиатрическую больницу и центр реабилитации «Надежда». 



1. Концерт «С любовью к вам!» в ПБ № 13

2. Добровольцы и сотрудники благотворительного фонда «Мелодия добра» в реабилитационном центре «Надежда» г. Домодедово

3. Матрешки для центра «Надежда» переданы его директору М.И. Ильиной

4. Мастер-класс «В гостях у мультика»

5. Работы воспитанников центра «Надежда»

6. Торт ко дню рождения Даны, страдающей ДЦП. Она мечтает кататься на коньках

Актуальные аспекты топической терапии острой назальной обструкции

С.В. Морозова, д.м.н., проф.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра болезней уха, горла и носа

Нарушение дыхания – современная междисциплинарная проблема, имеющая важное медико-социальное значение. Как известно, кислород, необходимый для полноценного функционирования организма, участвует в биохимическом процессе окисления питательных веществ, вследствие чего выделяется энергия и образуется двуокись углерода и вода. Дыхательная функция имеет несколько составляющих. Это обмен воздуха между внешней средой и альвеолами легких (внешнее дыхание), газообмен между альвеолярным воздухом и кровью (газообмен в легких), транспорт газов кровью, газообмен между кровью и тканями, потребление кислорода клетками и выделение ими углекислоты (тканевое дыхание). За одну минуту человек потребляет 250–300 мл кислорода, за сутки – до 10 000 л. Причины нарушения дыхания крайне разнообразны и многочисленны. Именно поэтому данной проблемой занимаются врачи разных специальностей: пульмонологи, оториноларингологи, аллергологи, токсикологи, неврологи, инфекционисты, кардиологи, травматологи, эндокринологи, сомнологи [1].

Носовое дыхание – важный компонент внешнего дыхания, реализующий газотранспортную функцию. В воздухоносных путях, в том числе в полости носа, происходят активная продукция слизистой оболочкой физиологически и клинически значимого секрета, согревание, увлажнение, очищение

воздуха [2]. Стойкая назальная обструкция может быть обусловлена аномалиями развития (атрезия хоан, окклюзия входа в нос), новообразованиями (юношеская ангиофиброма и злокачественные опухоли носоглотки), аденоидами, инородным телом в полости носа, хроническими инфекционно-воспалительными и аллергическими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Нарушение носового дыхания, вынуждающее пациента длительный период времени дышать ртом, негативно сказывается на состоянии не только дыхательных путей, но и всего организма. Нарушаются функции внешнего дыхания, возникают условия для гипоксии головного мозга и внутренних органов, развивается артериальная гипертензия, повышается внутриглазное и внутричерепное давление, появляются диссомния и утомляемость, изменяется тембр голоса. Из-за девиантного поведения, наблюдаемого у детей и подростков, нередко устанавливают ошибочный диагноз «синдром дефицита внимания и гиперактивности» [3]. При раздражении рецепторов слизистой оболочки полости носа частицами пыли, табачным дымом, одорантами, при аллергическом и инфекционном рините нарушение носового дыхания сопровождается пароксизмальным чиханием. При этом регистрируется снижение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, сужение просвета бронхов и периферических сосудов [1]. В основе самого распространенного вида обонятельных нарушений – респираторной (кондуктив-

ной) гипо- и аносмии лежат изменения в полости носа, затрудняющие носовое дыхание и механически препятствующие доступу пахучих веществ в обонятельную область. Нарушение обоняния при синуситах обусловлено не только кондуктивным компонентом, но также изменением pH секрета боуменовых желез, являющегося растворителем пахучих веществ. При хронических воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух отмечается метаплазия эпителия, что приводит к поражению обонятельного рецепторного аппарата. При заболеваниях околоносовых пазух, прежде всего клиновидной пазухи, протекающих с образованием гнойно-гнилостного содержимого, может проявляться объективная какосмия. При атрофических и субатрофических изменениях слизистой оболочки полости носа имеет место как кондуктивный компонент, так и поражение обонятельного нейроэпителия [3].

Острая назальная обструкция может быть вызвана рядом патологических причинных факторов, среди которых следует отметить поражение вирусным и бактериальным инфекционными агентами (вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, штаммы *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella* spp., *Klebsiella* spp. и *Neisseria* spp.), переохлаждение, ольфакторное воздействие, контакт с аллергеном, травмы, инородные тела.

Осенне-зимний период традиционно характеризуется ростом числа простудных заболеваний. Именно на это время приходится пик острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), занимающих свыше 90% в структуре всех инфекционных заболеваний и до 70% в структуре всей заболеваемости человека. Распространенность острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей обусловлена их анатомическими и физиологическими особенностями, биологической ролью «барьера» на пути инфекционного агента.

Особого внимания заслуживают пациенты, предрасположенные к частым простудным заболеваниям. Частые острые инфекционно-воспалительные процессы в верхних дыхательных путях обусловлены прежде всего нарушениями реактивности вследствие негативного воздействия на организм экологических, климатических, социально-бытовых факторов, нерациональным питанием, чрезмерной фармакологической нагрузкой. На состоянии иммунитета негативно сказывается отсутствие правильно организованных закалывающих и профилактических мероприятий, аллергияция организма, длительные хронические заболевания, гиповитаминозы, иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов, отрицательное воздействие ряда профессиональных факторов, алкоголизм, курение, употребление наркотиков, неблагоприятные бытовые условия, хронический эмоциональный стресс, период реконвалесценции после перенесенных заболеваний. В последние годы отмечается рост аллергических заболеваний и, как следствие, повышение восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям, нарушение окислительно-восстановительных процессов и витаминного баланса в организме [1].

Клиническая картина острых неспецифических инфекционно-воспалительных изменений верхних дыхательных путей характеризуется нарушением носового дыхания, ринореей, появлением дискомфорта в глотке (покалывание, жжение, сухость, фарингоалгия, гипертермия). При внедрении в организм инфекционного агента в слизистую оболочку верхних дыхательных путей начинается воспалительный процесс, при котором в действие запускается ряд защитных механизмов: усиливается кровоток, изменяется проницаемость сосудистой стенки, повышается активность макрофагов и полиморфноядерных клеточных элементов, выделяются медиаторы воспаления и свободные кислородные радикалы. «Патрульные» клетки, играющие важную роль в иммунном ответе при воспалительном процессе, – макрофаги, выделяя медиаторы воспаления цитокины, с помощью ряда промежуточных реакций повышают уровень Т-лимфоцитов. Отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух приводит к нарушению функционирования мукоцилиарного транспорта. Костные и хрящевые деформации в полости носа, гипертрофия носовых раковин и полипов способствуют развитию осложнений, прежде всего синуситов. При распространении воспалительного процесса на слизистую оболочку слуховых труб снижается слух, наблюдаются оталгия и шум в ушах. Не исключено развитие острого среднего отита. При осмотре слизистая оболочка полости носа и глотки гиперемизирована, отечна, в полости носа и на задней стенке глотки – скопление густого вязкого секрета. Выраженность симптомов острого ринофарингита определяется вирулентностью инфекционного возбудителя, возрастом пациента, коморбидностью, состоянием общей реактивности организма. Наиболее частые осложнения – острый синусит, острый средний отит, бронхит, пневмония, у детей – острый подскладочный ларингит [2, 4].

Для острого инфекционного ринита типично острое начало после контакта с больным острой респираторной инфекцией, нарушение носового дыхания, выделения из носа и чиханье. Реже наблюдаются снижение обоняния, лихорадка, головная боль, заложенность ушей [2].

Типичное течение острого инфекционного ринита предполагает три стадии. Первая – рефлекторная (продромальная) – проявляется сухостью, жжением в полости носа, затруднением носового дыхания, чиханьем. Вторая – катаральная (серозная) – характеризуется обильными водянистыми выделениями из носа, заложенностью носа, снижением обоняния. В третьей стадии – бактериальное воспаление – но-

Нарушение носового дыхания негативно сказывается на состоянии не только дыхательных путей, но и всего организма: возникают условия для гипоксии головного мозга и внутренних органов, развивается артериальная гипертензия, повышается внутриглазное и внутричерепное давление, появляются диссомния и утомляемость, изменяется тембр голоса

Среди препаратов, используемых в лечении заболеваний, сопровождающихся острой назальной обструкцией, особое место занимают топические назальные деконгестанты, обладающие альфа-адренергической активностью. Топические вазоконстрикторы, сужая емкостные кровеносные сосуды венозной эректильной ткани слизистой оболочки полости носа, улучшают транспорт воздушного потока в полости носа

совое дыхание улучшается, но выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, густую консистенцию.

Проявления назальной обструкции встречаются также при системных и общих инфекционных заболеваниях – герпесе, туберкулезе, сифилисе, болезни Вегенера. В связи с этим необходимо четко знать дифференциально-диагностические признаки, позволяющие своевременно поставить правильный клинический диагноз и наметить план адекватной медицинской помощи [2, 4].

Корь – острое инфекционное высококонтагиозное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и проявляющееся лихорадкой, поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей, рта и глаз, пятнисто-папулезной сыпью на коже. Возбудитель кори – миксовирус, содержащий РНК, нестойкий во внешней среде. Выделяют три основных периода заболевания – начальный (катаральный), период сыпи и пигментации. Начальный период длится 3–7 дней и характеризуется недомоганием, повышением температуры до 38–39 °С, насморком, чиханьем, кашлем, головной болью, снижением аппетита, нарушением сна. На 2–3-й день температура снижается до субфебрильной, усиливаются насморк с обильными серозными выделениями и чиханье, развивается конъюнктивит, появляются энантема, на слизистой оболочке полости рта и нёба пятна Бельского – Филатова – Коплика. Затем наступает период высыпания, сменяющийся периодом пигментации. При кори возможны астенические явления, эндокринные расстройства, функциональные изменения со стороны внутренних органов, поражения нервной системы в виде менингита, менингоэнцефалита [5].

Гранулематоз Вегенера – заболевание из группы системных васкулитов, характеризующееся гранулематозным поражением главным образом верхних дыхательных путей, легких, почек. Клиническая картина данного заболевания в разные периоды его развития и при различных вариантах существенно изменяется с вовлечением в процесс новых органов и систем. Общие симптомы: снижение аппетита, прогрессирующее похудание, лихорадка, общая слабость, артралгии, миалгии. При локализованной форме с преимущественным поражением полости носа и околоносовых пазух выделяют следующие характерные симптомы:

- ✓ заложенность носа, чаще односторонняя;
- ✓ серозные или кровянисто-гнойные выделения из полости носа;

- ✓ носовые кровотечения;
- ✓ грануляционная ткань на носовых раковинах и в верхних отделах хрящевой части перегородки носа;
- ✓ язвенно-некротические изменения перегородки носа, впоследствии способные приводить к перфорации;
- ✓ «седловидная» деформация спинки носа.

Поражение околоносовых пазух, чаще одностороннее, сопровождается припухлостью щеки на стороне поражения, при дальнейшем развитии язвенно-некротического процесса некрозом медиальной стенки пазухи и образованием единой полости. Важное диагностическое значение имеет обнаружение в биоптате измененной слизистой оболочки полости носа гигантских клеток типа Лангханса [6]. Аллергия – одна из важнейших проблем современной медицины. Классический пример аллергического заболевания – аллергический ринит характеризуется затруднением носового дыхания, обильными водянистыми выделениями из носа, ощущением заложенности носа, чиханьем, зудом, снижением обоняния. Аллергическую реакцию вызывают различные аллергены: аэроаллергены (в том числе пыльцевые, пылевые, «компьютерные»), пищевые, лекарственные, контактные. Свыше 10% случаев аллергического ринита начинается с ОРВИ. При этом вирусы гриппа и риновирусы вызывают выработку вирус-специфических иммуноглобулинов Е, медиаторов аллергии и потенцируют аллергический ответ. Повреждение слизистой оболочки полости носа при ОРВИ способствует усилению симптомов аллергического ринита [2]. При аллергическом рините отмечается неспецифическая назальная гиперреактивность, проявляющаяся гиперактивным ответом в виде чиханья, заложенности носа, обильной ринореи при воздействии неаллергических раздражителей [7]. Аллергический ринит в случае нарушения нормального функционирования слуховой трубы может стать причиной нарушения аэродинамики среднего уха и развития таких заболеваний, как экссудативный отит, острый средний отит, аэроотит. Сочетание аллергического ринита с гиперплазией лимфоидной ткани носоглотки повышает вероятность возникновения патологических состояний среднего уха. Нарушенная функция слуховой трубы при резком быстром перепаде атмосферного давления во время авиаперелета повышает вероятность баротравмы, вследствие чего развивается аэроотит. При аэроотите больные жалуются на боль, шум в ухе, ощущение заложенности уха, снижение слуха. Отоскопически регистрируются втяжение и гиперемия барабанной перепонки разной степени выраженности, возможно наличие экссудата в среднем ухе, в отдельных случаях разрыв барабанной перепонки. Аудиологическое обследование выявляет кондуктивную или смешанную тугоухость, тимпанометрия регистрирует тимпанограмму типа В или С. Эффективность лечебных мероприятий при острой назальной обструкции зависит прежде всего от ее этиопатогенетической обоснованности, своевременности начатого лечения, учета индивидуальных особенностей пациента. Среди препаратов, используемых в лечении заболеваний, сопровождающихся ост-

Африн®

ПОБЕДА НАД СИЛОЙ
ПРИТЯЖЕНИЯ.
ДЫШИ ЛЕГКО!



Африн® – первый спрей от насморка, который работает, побеждая силу притяжения:

- благодаря инновационной формуле не вытекает из носа и не стекает в горло*
- действие наступает в течение 1-й минуты*
- длится до 12 часов*

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Африн® (Afrin®). Международное непатентованное название: Оксиметазолин. Лекарственная форма: Спрей назальный. Показания к применению: Симптоматическая терапия ринита (насморка) аллергической и/или инфекционно-воспалительной этиологии, синусит, евстахиит, сенная лихорадка. Противопоказания: Гиперчувствительность, атрофический ринит, одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (включая период 14 дней после их отмены), детский возраст до 6 лет. Способ применения и дозы: Интраназально. Перед каждым использованием необходимо энергично встряхивать флакон спрея. Перед первым применением назального спрея необходимо провести его «калибровку» путем нажатия на головку распылителя несколько раз. Взрослым и детям старше 6 лет – по 2-3 впрыскивания в каждый носовой ход с интервалом в 10-12 часов. Кратность применения можно увеличить до 3 раз в сутки у взрослых. Не рекомендуется превышать указанную дозу. С осторожностью: Заболевание коронарных артерий, аритмии, хроническая сердечная недостаточность, выраженный атеросклероз, артериальная гипертензия, гипертиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы с клиническими симптомами, беременность, период лактации. Побочное действие: Преходящая сухость и жжение слизистой оболочки полости носа, сухость во рту и горле, чихание; повышение артериального давления, повышенная тревожность, тошнота, головокружение, головная боль, бессонница, сердцебиение, нарушения сна. При длительном применении – тахифилаксия, реактивная гиперемия и атрофия слизистой оболочки полости носа. Бензалкония хлорид, входящий в состав препарата, может вызвать раздражение слизистых оболочек полости носа. Особые указания: При продолжительном применении (более одной недели) возможно возобновление симптомов заложенности носа. При необходимости продолжения лечения свыше 5 дней необходима консультация с врачом. Необходимо избегать попадания препарата в глаза. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению 01-2016-AFR-01-2014-RUS-034-00. Рег. уд. ЛП-001819. Реклама. ООО «МСД Фармасьюткалс», Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. *см. инструкцию по применению. **МСД. Забота о потребителях. Оксиметазолин.

 **MSD**
Consumer Care **

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

рой назальной обструкцией, особое место занимают топические назальные деконгестанты, обладающие альфа-адренергической активностью [8, 9]. Топические вазоконстрикторы, сужая емкостные кровеносные сосуды венозной эректильной ткани слизистой оболочки полости носа, улучшают транспорт воздушного потока в полости носа. Поскольку резистентные сосуды, определяющие состояние кровотока слизистой оболочки полости носа, содержат преимущественно альфа-2-адренорецепторы, а емкостные сосуды – альфа-1- и альфа-2-адренорецепторы, то и альфа-1-, и альфа-2-адреномиметики способны влиять на степень затруднения носового дыхания.

Группа современных топических деконгестантов достаточно многочисленна. Следует принять во внимание возможности инновационной формы назальных деконгестантов – нового препарата Африн спрей. Активное вещество препарата – 0,05%-ный раствор оксиметазолина гидрохлорида – стимулирует альфа-адренорецепторы, оказывает локальное вазоконстрикторное действие. Африн используется в лечении острого инфекционного и аллергического ринита, синуситов, евстахиита, сенной лихорадки. Устранение назальной обструкции реализуется посредством сужения сосудов слизистой оболочки полости носа и уменьшения ее отечности. Клинический эффект развивается в течение одной минуты после аппликации препарата и длится до 12 часов. Благодаря специально разработанной инновационной формуле препарат не вытекает из носа и не стекает по задней стенке глотки. Формула запатентована в США. В экспериментальных моделях доказано, что Африн спрей характеризуется рациональным балансом вязкости, распределения и покрытия, благодаря чему удерживается на слизистой оболочке полости носа [10]. Это уникальное свойство препарата позволяет реализовать терапевтическое действие именно там, где необходимо, – в полости носа.

Африн экстрого содержит помимо основного действующего вещества камфору, ментол и эвкалипт, которые взаимодействуют с холодовыми рецепторами тройничного нерва, вызывая временное ощущение охлаждения слизистой оболочки полости носа. Как показывают результаты исследования, воздействие ментола на холодовые рецепторы слизистой оболочки вызывает у пациента ощущение улучшения носового дыхания [11].

Африн увлажняющий благодаря вспомогательным компонентам (микrokристаллическая целлюлоза, кармеллоза) оказывает дополнительный увлажняющий эффект, что обосновывает его применение при сухости и раздражении слизистой оболочки полости носа. Африн следует использовать интраназально – взрослым и детям старше 6 лет по 2–3 впрыскивания. Повторное введение возможно через 10–12 часов. По поводу продолжения лечения свыше 5 дней необходимо проконсультироваться с врачом. Препарат обычно хорошо переносится, однако при его применении возможны местные и общие реакции: преходящая сухость и жжение слизистой оболочки полости носа, сухость во рту и горле, чиханье, повышение артериального давления, повышенная тревожность, тошнота, головокружение, головная

боль, бессонница, сердцебиение, нарушения сна. При назначении препарата следует учитывать ограничения и противопоказания: гиперчувствительность, атрофический ринит, одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (включая 14-дневный период после их отмены), детский возраст до 6 лет.

Препарат Африн может применяться у беременных при соблюдении мер предосторожности. В случаях, когда польза от применения назального деконгестанта при беременности оправдывает потенциальный риск, предпочтение следует отдавать препаратам, которые не стекают по задней стенке глотки. Таким образом, рациональное использование топических деконгестантов позволяет решить важную задачу лечебных мероприятий при острой назальной обструкции, обусловленной острым инфекционным и аллергическим ринитом, – восстановление дыхания через нос. Инновационная форма препарата Африн спрей повышает его значимость и определяет перспективность использования в клинической практике. 

Литература

1. Мерта Дж. Справочник врача общей практики. Пер. с англ. М.: Практика (McGraw-Hill, Италия), 1998.
2. Лопатин А.С. Ринит: патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: ЛитТерра, 2013.
3. Морозова С.В. Использование топических деконгестантов в лечении ринита // Практика педиатра. 2010. С. 24–29.
4. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов // Российская оториноларингология. 2005. № 6 (19). С. 111–113.
5. Поставит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых. СПб.: Теза, 1997.
6. Tornero Saltó J., Izquierdo González M.A., Cruellas Taischik F. et al. Diagnostic implication of the ENT in the Wegener granulomatose // An. Otorrinolaringol. Ibero. Am. 2004. Vol. 31. № 5. P. 423–431.
7. Malm L., Anggard A. Vasoconstrictors // Allergic and non-allergic rhinitis: clinical aspects / Ed. by N. Mygind, R.M. Naclerio. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1993. P. 95–100.
8. Овчинников А.Ю., Никифорова Г.Н., Свистушкин В.Н. Возможности местной терапии при воспалительных заболеваниях полости носа, околоносовых пазух, носоглотки и слуховой трубы // Российская оториноларингология. 2004. № 3 (10). С. 144–148.
9. Тарасова Г.Д. Варианты топического лечения больных с хроническим ринитом // Российская оториноларингология. 2008. № 2. С. 128–137.
10. Kundoor V., Dalby R.N. Assessment of nasal spray deposition pattern in a silicone human nose model using a color-based method // Pharm. Res. 2010. Vol. 27. № 1. P. 30–36.
11. Eccles R. Menthol: effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe // Curr. Allergy Asthma Rep. 2003. Vol. 3. № 3. P. 210–214.

14-й Съезд Научного общества гастроэнтерологов России

18-я Северо-Западная научная конференция
«Санкт-Петербург – Фармакотерапия-2014»

8-й Санкт-Петербургский
гепатологический конгресс



11–12 марта
2014 года

Конгресс-холл «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
Санкт-Петербург, Московский пр., д.97а

www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@inbox.ru
+7 (812) 644-53-44
+7 (812) 499-44-40



Возможности ступенчатой терапии астмы в рамках одной молекулы ингаляционного глюкокортикостероида — мометазона фууроата

Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»

Бронхиальная астма (БА), одно из самых распространенных хронических заболеваний, по-прежнему характеризуется низким контролем. Недостаточная приверженность лечению и неправильная техника ингаляции – основные причины неудовлетворительного контроля БА, повышенного риска развития обострений, госпитализаций по поводу БА и низкого качества жизни больных [1–4]. Как показывает анализ причин низкой приверженности больных фармакотерапии БА, режим назначенного лечения (прием препарата несколько раз в день), а также трудности, связанные с применением ингаляционных препаратов, служат барьерами на пути повышения приверженности лечению, а следовательно, достижения контроля БА [5]. Появление новых молекул ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с возможностью однократного применения, а также использование современных ингаляционных устройств, повышающих эффективность доставки препарата в легкие, безусловно, способствуют оптимизации терапии БА. ИГКС в виде монотерапии или в комплексе с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) – наиболее эффективные фармакологические средства для лечения БА. Они составляют основу базисной противовоспалительной терапии данного заболевания, предотвращая развитие симптомов и обострений, улучшая функциональные показатели легких, уменьшая воспаление, бронхиальную

гиперреактивность и ряд компонентов ремоделирования бронхиальной стенки, в частности утолщение базальной мембраны эпителия и ангиогенез слизистой оболочки бронхов [6, 7]. Эти препараты показаны для лечения персистирующей БА любой степени тяжести.

Рассмотрим возможности и преимущества появившегося недавно в отечественной клинической практике ИГКС – мометазона фууроата (МФ), доступного для лечения БА как в виде монопрепарата Асманекс® Твистхейлер®, так и в виде комбинированного препарата с ДДБА формотеролом – Зенхейл® в ступенчатой терапии БА.

Место мометазона фууроата (Асманекс® Твистхейлер®) в ступенчатой терапии БА

Как известно, ступенчатая фармакотерапия БА – основа длительного базисного лечения астмы (рис. 1). Такой подход заключается в следующем.

1. Текущий уровень контроля БА и объем получаемой пациентом терапии определяют выбор фармакологического лечения.
2. Если назначенная терапия не позволяет контролировать БА, лечение должно быть усилено, то есть повышено на ступень (step up).
3. Если контроль БА поддерживается по крайней мере в течение 3 месяцев, объем терапии может быть снижен на ступень (step down) для сохранения контроля при минимально возможных дозах поддерживающей терапии (рис. 1) [8].



Рис. 1. Ступенчатая терапия БА (адаптировано по [8])

Противовоспалительный эффект МФ, как и других молекул ИГКС, осуществляется за счет связи с ГКС-рецепторами, поэтому сродство молекулы к ним по большей части определяет и противовоспалительную активность. Молекула МФ обладает самой высокой аффинностью к ГКС-рецептору по сравнению с другими ИГКС. Индекс аффинности МФ – 2900 [9], что существенно превышает аффинность флутиказона пропионата (1800), дезиклесонида (активный метаболит циклесонида) (1200), 17-беклометазона монопропионата (метаболит беклометазона дипропионата) (1345) и будесонида (935) [10]. Высокая аффинность МФ по отношению к ГКС-рецепторам проявляется в выраженном ингибировании провоспалительных клеток и снижении синтеза и высвобождения воспалительных цитокинов. В тестах *in vitro* было показано, что МФ значительно подавляет продукцию Th₂-цитокинов (интерлейкины (ИЛ) 4, 5), а также ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Кроме того, МФ активен в подавлении продукции лейкотриенов, активирует апоптоз эозинофилов и подавляет их миграцию в слизистую дыхательных путей, тем самым редуцируя эозинофильное воспаление [11]. После ингаляции МФ быстро адсорбируется тканями в силу высокого сродства к рецепторам. Однако определенная фракция препарата, не связанная или диссоциированная с ГКС-рецепторами, попадает в легочный кровоток (до 11%). Проглоченная часть препарата попадает в системный кровоток через желудочно-кишечный тракт.

Общая системная биодоступность МФ складывается из легочной и проглоченной фракций. Первоначально оцененная системная биодоступность при пероральном приеме МФ составила менее 1% [10, 12], но при последующей оценке достигла 5,3% [13]. Вместе с тем молекула МФ имеет высокую 98%-ную связь с белком (альбумином) [10], что обуславливает отсутствие его свободной концентрации в плазме крови, а значит, и отсутствие системного эффекта, поскольку фармакологической активностью обладает только свободная молекула. Быстрый противовоспалительный эффект МФ был продемонстрирован в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с перекрестным дизайном M. Inman и соавт. [14]. В исследовании была показана эффективность трех доз МФ – 50, 100 и 200 мкг 2 раза в день в отношении значимого по сравнению с плацебо уменьшения ранней и поздней астматических реакций после провокации аллергеном у 12 пациентов с аллергической БА. На рисунках 2 и 3 видно, что все дозы МФ уменьшали число эозинофилов в индуцированной мокроте больных и оказывали протективный эффект в отношении снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) после провокации аллергеном. Закономерно, что выраженность этого влияния МФ оказалась дозозависимой, то есть чем более высокая доза МФ применялась, тем более значимыми оказывались противовоспалительный и бронхопротективный эффекты.

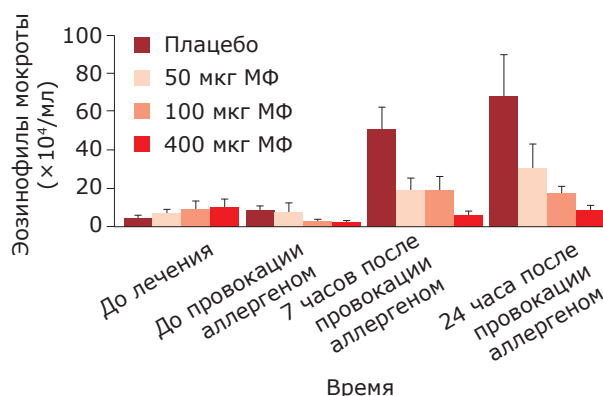


Рис. 2. Число эозинофилов в индуцированной мокроте больных БА до и после провокации аллергеном (выявляется значимая, зависящая от дозы МФ редукция числа эозинофилов по сравнению с плацебо после провокации аллергеном)

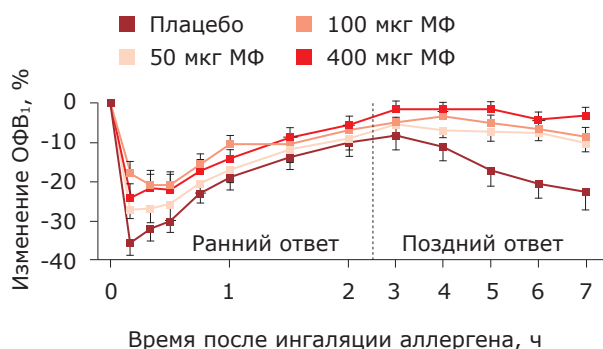


Рис. 3. Защитное действие разных доз МФ в отношении снижения ОФВ₁ после провокации аллергеном у больных БА

Результаты ряда плацебоконтролируемых исследований убедительно продемонстрировали эффективность монотерапии низкими и средними дозами МФ в лечении «стероид-наивных» (то есть ранее не получавших ИГКС) больных с персистирующей БА. В одном из исследований с участием 196 взрослых и подростков была показана хорошая переносимость однократной дозы МФ 200 мкг и значимый по сравнению с плацебо рост функциональных показателей (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха (ПСВ), форсированная жизненная емкость легких, мгновенная объемная скорость после выдоха 25–75%) у больных с персистирующими симптомами БА, получавших до включения в исследование только бета-2-агонисты короткого действия (КДБА) [15]. В другом исследовании с участием аналогичной популяции больных, в ходе которого изучали эффективность однократного применения 2 доз МФ по сравнению с плацебо, был показан практически одинаковый рост ОФВ₁ у больных, получавших 200 и 400 мкг МФ (14,8 и 14,2%), по сравнению с плацебо – 2,5%. Вместе с тем утренняя ПСВ была значимо выше у пациентов, получавших 400 мкг (а не 200 мкг МФ), по сравнению с плацебо. Исследователи пришли к выводу, что 400 мкг должны быть стартовой дозой у пациентов с персис-

тирующими неконтролируемыми симптомами легкой БА с возможным последующим переходом на 200 мкг МФ [16].

Важной особенностью МФ является возможность применения этого ИГКС 1 раз в день. Не было отмечено разницы в отношении эффективности однократного применения 400 мкг и двукратного – 200 мкг МФ как в плане функциональных показателей (ОФВ₁, утренняя ПСВ), так и в отношении уменьшения симптомов БА [17]. Исследования циркадных ритмов астматических проявлений и уровня кортизола обуславливают большую противовоспалительную активность ИГКС при приеме в вечернее время [18, 19], что и было продемонстрировано в ряде исследований эффективности однократной вечерней дозы (200 и 400 мкг) МФ в качестве монотерапии у больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА [15, 20]. Целесообразно применение однократной дозы МФ у больных легкой и среднетяжелой БА в вечернее время.

Еще одна особенность препарата – удобное устройство доставки, эффективность применения которого не зависит от навыков пациента. Твистхейлер – это мультидозовый (60 доз МФ), активируемый вдохом порошковый ингалятор, содержащий аггломераты микронизированного МФ и лактозы. Твистхейлер снабжен счетчиком доз, что позволяет пациенту и врачу контролировать прием препарата и своевременно узнавать о том, что препарат использован полностью. Этот дозированный порошковый ингалятор прост в применении. Активация ингалятора – отгрузка строго отмеренной дозы порошка МФ в канал для ингаляции – происходит путем снятия крышки ингалятора. После этого пациенту нужно сделать вдох из ингаляционного устройства и закрыть крышку ингалятора.

Таким образом, МФ характеризуется высокой активностью в отношении воспаления молекулой ИГКС, а также в силу фармакологических свойств – высокой степенью безопасности. Терапия МФ показана пациентам, имеющим персистирующие симптомы БА, с 12-летнего возраста.

Применение низких доз ИГКС считается приоритетной стратегией поддерживающей терапии БА, назначаемой пациентам всех возрастов, использующим только КДБА в случае прогрессирования интермиттирующей БА (симптомы реже 1 раза в неделю) в легкую персистирующую (симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день), то есть на 2-й ступени терапии (рис. 1) [8]. Клинический эффект ИГКС развивается постепенно, становясь очевидным с 5–7-го дня лечения. Степень выраженности клинических проявлений астмы и степень нарушения функции легких определяют начальную дозу ИГКС. Однако у большинства взрослых пациентов эффект достигается при применении сравнительно низких доз ИГКС, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. Эквивалентная доза МФ в 2 раза меньше – 200 мкг. Стартовая доза МФ у пациентов с легкой персистирующей БА, не получавших ранее ИГКС, может быть 200–400 мкг при однократном вечернем приеме. У больных, ранее применявших ИГКС, доза рассчитывается исходя из эквивалентных доз ИГКС [8]. Следовательно, как и другие ИГКС, МФ может успешно применять-

ся на 2-й ступени терапии, причем безопасность молекулы, возможность однократного применения и особенности устройства доставки делают Асманекс® предпочтительным для назначения подросткам и пожилым пациентам, а также пациентам, имеющим низкую приверженность лечению и испытывающим проблемы с использованием ингаляционных устройств.

Место мометазона фууроата/формотерола (Зенхейл®) в ступенчатой терапии БА

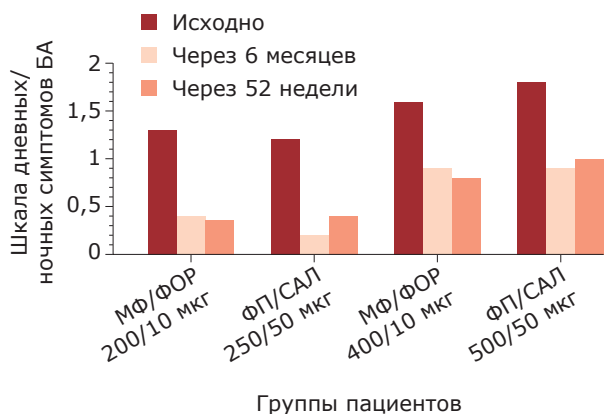
Если БА пациента прогрессирует в среднетяжелую персистирующую (3-я ступень) (рис. 1), то при выборе стратегии монотерапии ИГКС доза препарата повышается до средней или высокой. Применительно к мометазона фууроату она составит от 400 до 800 мкг. Однако наиболее эффективной стратегией на данной ступени терапии в отсутствие контроля БА при низких дозах ИГКС является комбинация низких доз ИГКС и ДДБА [8]. Примером такой удачной комбинации может служить мометазона фууроат/формотерол (МФ/ФОР), препарат Зенхейл®, доступный в виде классического дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), снабженного счетчиком доз.

С фармакологической точки зрения МФ/ФОР представляет собой фиксированную комбинацию высокоактивной в отношении воспаления молекулы ИГКС и высокоэффективного ДДБА, оказывающего быстрый (спустя 2–3 минуты) и продолжительный (12 часов) бронхолитический эффект.

Противовоспалительный эффект различных доз МФ/ФОР (100/10, 200/10 или 400/10 мкг) у пациентов с аллергической БА доказан в ходе плацебо-контролируемого исследования по оценке уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе и числа эозинофилов в индуцированной мокроте больных в качестве маркеров эозинофильного воспаления слизистой оболочки нижних дыхательных путей [21]. У пациентов, получавших терапию разными дозами МФ/ФОР, наблюдалось значимое снижение NO в выдыхаемом воздухе через 7 и 14 дней лечения по сравнению с плацебо. Выраженность снижения зависела от дозы: чем более высокую дозу МФ/ФОР получали больные, тем интенсивнее снижался NO. Процентное содержание эозинофилов достоверно уменьшилось по сравнению с плацебо у пациентов, получавших МФ/ФОР в дозе 400/10 мкг и монотерапию МФ с помощью сухого порошкового ингалятора 200 мкг 2 раза в день. Уровень эозинофилов в мокроте быстро снижался у больных, получавших МФ/ФОР 200/10 мкг и МФ/ФОР 400/10 мкг. Содержание клеток уменьшалось на 48,5 и 73,4% соответственно на 7-й день лечения. Увеличение утренней и вечерней ПСВ и уменьшение астматических симптомов было отмечено во всех лечебных группах больных по сравнению с плацебо. Причем выраженность возрастания ПСВ и редукции симптомов носила дозозависимый характер: чем более высокая доза МФ/ФОР применялась, тем более значимой была интенсивность этих процессов. В данном исследовании, как, впрочем, и в других [22], зафиксирован низкий процент нежелательных побочных явлений, связанных с применением препарата. Результаты исследования, в ходе которого

сравнивали фиксированную комбинацию МФ/ФОР в дозе 200/10 мкг и 400/10 мкг, вводимую 2 раза посредством ДАИ, и отдельные компоненты МФ и ФОР, а также флутиказон и салметерол, показали, что профиль безопасности на протяжении 52 недель лечения был одинаков для разных групп пациентов [22]. У больных, получавших МФ/ФОР, частыми нежелательными явлениями (оценены как связанные с лечением) стали дисфония (4,1%), головная боль (3,7%), тремор (2,2%) и афтозный стоматит (1,5%). У всех пациентов, получавших МФ/ФОР, редко проявлялся кандидоз ротовой полости (1,1%) и фарингит (0,74%).

В нескольких масштабных рандомизированных исследованиях убедительно продемонстрированы преимущества фиксированной комбинации МФ/ФОР перед отдельными компонентами МФ и ФОР как в отношении контроля БА, оцениваемого по вопроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire) [23], так и в отношении функциональных показателей ПСВ и вероятности ухудшения течения БА [24]. При переходе от средних или высоких доз ИГКС, применявшихся одновременно с КДБА, на препарат МФ/ФОР у пациентов быстро улучшались функции дыхания и уменьшались симптомы астмы. Причем такое улучшение сохранялось в течение всего 52-недельного периода лечения МФ/ФОР. Более того, в группах больных, получавших лечение МФ/ФОР, обострения БА наблюдались редко, а их частота, как и динамика симптомов БА, была аналогична той, которая отмечалась в группах сравнения у пациентов, получавших флутиказона пропионат/салметерол (ФП/САЛ) (рис. 4) [22]. Однако существенное преимущество МФ/ФОР перед ФП/САЛ все-таки есть. Оно заключается в скорости наступления бронхолитического эффекта в результате быстрого расслабляющего действия формотерола на гладкую мускулатуру бронхов. Данный факт был отмечен в сравнительном клиническом исследовании МФ/ФОР и ФП/САЛ у пациентов с персистирующей неконтролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС с ДДБА или без ДДБА [25]. Этот эффект может



МФ/ФОР – мометазона фууроат/формотерол.
ФП/САЛ – флутиказона пропионат/салметерол.

Рис. 4. Динамика симптомов БА у больных при переходе со средних или высоких доз монотерапии ИГКС на МФ/ФОР или эквивалентные дозы ФП/САЛ (указанные дозы препаратов назначались дважды в день)

Мометазона фуруат, представленный в виде монопрепарата Асманекс® Твистхейлер® и фиксированной комбинации с формотеролом – Зенхейл®, признан достойной альтернативой существующим ингаляционным глюкокортикостероидам и комбинированным препаратам. Он открывает новые возможности для врача и пациента в отношении как эффективности, так и профиля безопасности

иметь существенное значение в реальной клинической практике, поскольку быстрый бронхолитический эффект, особенно его ощущение пациентом, является желаемым свойством лекарственного средства с точки зрения больных. Как показали результаты исследования, это может повысить приверженность лечению [26].

В настоящее время комбинированный препарат МФ/ФОР (Зенхейл®) показан к применению у больных БА старше 12 лет и зарегистрирован в трех дозах – 50/5, 100/5 и 200/5 мкг, которые доставляются с помощью ДАИ, содержащего в качестве пропеллента гептафторпропан (не содержит фреон) и имеющего цифровой счетчик доз. Наличие счетчика доз в привычном для пациентов устройстве доставки ДАИ является еще одной особенностью препарата, способствующей оптимизации лечения. С помощью счетчика доз пациенту легче соблюдать режим терапии, а врачу – оценивать приверженность лечению и связанную с ней эффективность. Кроме того, это позволяет избежать применения ингалятора после того, как препарат в нем закончился.

МФ/ФОР может быть назначен пациентам, у которых астматические симптомы не контролируются монотерапией ИГКС, а также в случае выраженных персистирующих симптомов астмы у тех, кто ранее не применял ИГКС. Согласно международным рекомендациям [8] лечение может быть начато сразу с 3-й ступени в случае выраженных астматических

симптомов, то есть с назначения комбинации ИГКС и ДДБА, в том числе МФ/ФОР, доза которого определяется степенью выраженности симптомов астмы. Препарат рекомендуется применять по 2 ингаляции 2 раза в день утром и вечером.

Лечение МФ/ФОР должно проводиться длительно до достижения стабильного контроля БА. Только после сохранения контроля над заболеванием на протяжении 3 месяцев и более может быть рассмотрена стратегия снижения объема терапии, то есть переход на комбинацию МФ/ФОР, содержащего более низкую дозу МФ, или в случае применения таковой на монотерапию МФ (Асманекс® Твистхейлер®). В основе монотерапии ИГКС лежит тот же принцип: если контроль БА стабильно поддерживается на протяжении 3 месяцев и более, дозу ИГКС можно снизить вдвое. ИГКС позволяют добиться полного контроля БА, однако они не излечивают астму, и зачастую при прекращении приема ИГКС симптомы болезни возвращаются. Поэтому большинство взрослых пациентов с персистирующей БА нуждаются в длительном постоянном применении ИГКС или ИГКС/ДДБА, что диктует необходимость использования более современных молекул, характеризующихся высокой эффективностью, безопасностью, удобным лечебным режимом и легкостью ингаляции. Примером такой молекулы может служить мометазона фуруат как в качестве монопрепарата ИГКС – Асманекс® Твистхейлер®, так и в виде комбинированного препарата ИГКС/ДДБА – Зенхейл®.

Алгоритм терапии персистирующей БА с применением молекулы мометазона фуруата приведен на рис. 5.

Заключение

Недавно появившийся в нашей стране ИГКС – мометазона фуруат, представленный в виде монопрепарата Асманекс® Твистхейлер® и фиксированной комбинации с формотеролом – Зенхейл®, признан достойной альтернативой существующим ИГКС и комбинированным препаратам. Он открывает но-

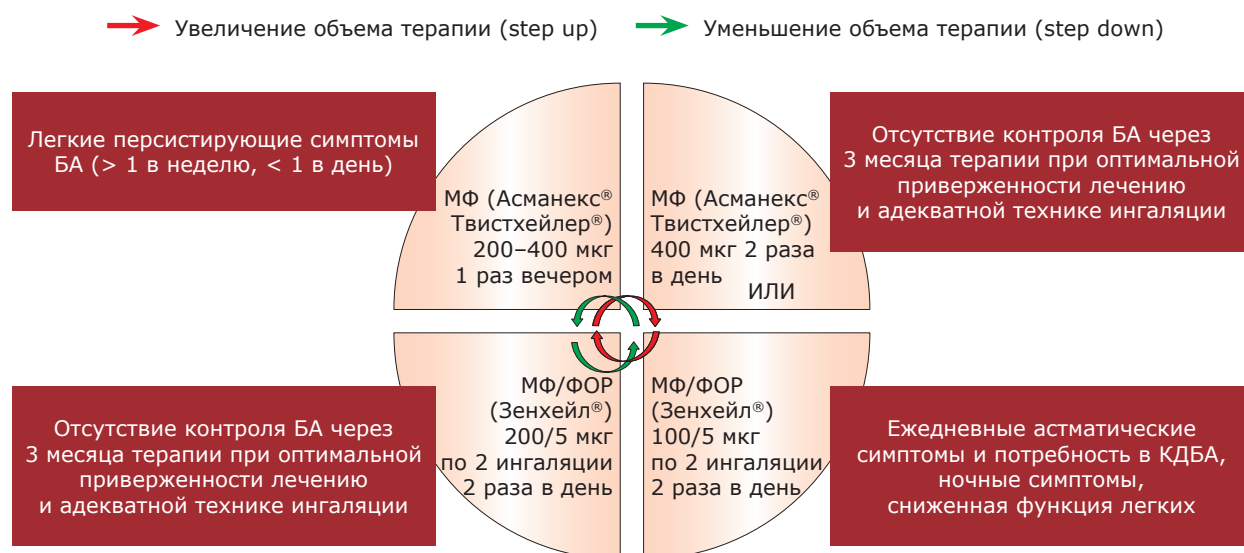


Рис. 5. Алгоритм терапии персистирующей БА с применением молекулы мометазона фуруата

НОВИНКА

Зенхейл®
(мометазона фураат/
формотерола фумарата дигидрат)
Аэрозоль для ингаляций

Для пациентов с астмой с 12 лет и старше

ЗЕНХЕЙЛ – новая надёжная комбинация мометазона и формотерола для длительного контроля астмы

- ▶ 70% больных за 6 месяцев применения не испытали тяжёлого обострения астмы^{1,2}

В клиническом исследовании ЗЕНХЕЙЛ 100/5 мкг продемонстрировал

- ▶ Значительное улучшение функции легких за 12 недель, сохранявшееся на протяжении 6 месяцев наблюдения²

2 ДОСТУПНЫЕ
ДОЗИРОВКИ

100/5 мкг

200/5 мкг



Счётчик доз

120

Оцените эффективность
ЗЕНХЕЙЛА у пациентов
с неконтролируемой астмой

Пожалуйста, прочтите инструкцию по медицинскому применению **ЗЕНХЕЙЛА** для получения более подробной информации о дозировке.

AUC (площадь под кривой); (0–12 h); ОФВ1 – максимальный объем выдоха в 1 сек;
ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ДДБА бета-агонисты длительного действия

Противопоказания. Наличие гиперчувствительности к мометазона фураату, формотерола фумарату или другим компонентам препарата. Детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** у пациентов с туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией, с нелеченными грибковыми, бактериальными, системными вирусными заболеваниями или простым герпесом с поражением глаз, с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, выраженной хронической сердечной недостаточностью, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, артериальной гипертензией тяжелой степени, аневризмой, феохромоцитомой, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, удлинением интервала QT (QT скорректированный > 0,44 секунд). **Основные побочные эффекты:** Наиболее часто: кандидоз полости рта, дисфония, головная боль. Редко: бронхоспазм, atopический дерматит, крапивница, нервозность, удлинение интервала QT.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зенхейл. 2. Nathan RA, Nolte H, Pearlman DS: for P04334 Study Investigators. 26-и недельное исследование эффективности и безопасности применения комбинации мометазон фураат и формотерола 200/10 нанограмм в лечении пациентов с хронической астмой, прежде нуждавшихся в терапии средне-дозовыми ингаляционными кортикостероидами. Allergy Asthma Proc. 2010;31(4):269–279.



ООО «МСД Фармасьюткалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00; Факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com
RESP-1091335-0001; 07.2013

Реклама

вые возможности для врача и пациента в отношении как эффективности, так и профиля безопасности. Доступные гибкие варианты дозирования, а также варианты устройств доставки, снабженных счетчиком доз, позволяют выбрать оптимальный режим терапии персистирующей БА любой степени тяжести у подростков старше 12 лет и взрослых. Благодаря мометазона фуоату стало возможно проведение ступенчатой терапии БА в рамках применения одной молекулы воздействующего на воспаление препарата, что упрощает и оптимизирует лечение, способствуя более высокому уровню контроля заболевания. 

Литература

1. Stern L., Berman J., Lumry W. et al. Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97. № 3. P. 402–408.
2. Smith J.R., Mildenhall S., Noble M. et al. Clinician-assessed poor compliance identifies adults with severe asthma who are at risk of adverse outcomes // *J. Asthma.* 2005. Vol. 42. № 6. P. 437–445.
3. Joshi A.V., Madhavan S.S., Ambegaonkar A. et al. Association of medication adherence with workplace productivity and health-related quality of life in patients with asthma // *J. Asthma.* 2006. Vol. 43. № 7. P. 521–526.
4. Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M. et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 9. P. 1479–1494.
5. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving // *J. Asthma.* 2008. Vol. 45. № 9. P. 723–729.
6. Leung D.Y., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. № 1. P. 3–22.
7. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005 // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 148. № 3. P. 245–254.
8. GINA, 2012 // www.ginasthma.org.
9. Padden J., Skoner D., Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J. Asthma.* 2008. Vol. 45. Suppl. 1. P. 13–24.
10. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. № 5. P. 1042–1050.
11. Chapman R.W., Sehrling S.J., Garlisi C.G. et al. Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice // *Arzneimittelforschung.* 1998. Vol. 48. № 4. P. 384–391.
12. Valotis A., Neukam K., Elert O., Högger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate // *J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 93. № 5. P. 1337–1350.
13. McCormack P.L., Plosker G.L. Inhaled mometasone furoate: A review of its use in persistent asthma in adults and adolescents // *Drugs.* 2006. Vol. 66. № 8. P. 1151–168.
14. Inman M.D., Watson R.M., Rerecich T. et al. Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 4. P. 569–574.
15. Bensch G.W., Prenner B., Berkowitz R. et al. Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 96. № 4. P. 533–540.
16. Nayak A.S., Banov C., Corren J. et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 84. № 4. P. 417–424.
17. Kemp J.P., Berkowitz R.B., Miller S.D. et al. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 106. № 3. P. 485–492.
18. Petrovsky N., McNair P., Harrison L.C. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications // *Cytokine.* 1998. Vol. 10. № 4. P. 307–312.
19. Pincus D.J., Szefer S.J., Ackerson L.M., Martin R.J. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95. № 6. P. 1172–1178.
20. Nayak A.S., Lampl K., Segall N., Harrison J.E. Long term use of once daily mometasone furoate is effective and well tolerated in patients with mild to moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107. P. 98–106.
21. Nolte H., Pavord I., Backer V. et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of inhaled mometasone furoate/formoterol in subjects with asthma // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 5. P. 656–664.
22. Maspero J.F., Nolte H., Chérrez-Ojeda I. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 10. P. 1106–1115.
23. Wyrwich K.W., Ireland A.M., Navaratnam P. et al. An assessment of change in asthma control among adolescents and adults with persistent asthma in mometasone furoate/formoterol fumarate clinical trials // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48. № 1. P. 48–56.
24. Meltzer E.O., Kuna P., Nolte H. et al. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. № 2. P. 279–289.
25. Bernstein D.I., Hébert J., Cheema A. et al. Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma // *J. Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. № 21.
26. Murphy K.R., Bender B.G. Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence // *J. Asthma Allergy.* 2009. Vol. 2. P. 63–72.

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

Российское общество ринологов

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»



XIX Научно-практическая конференция ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕЛЕЗНЕЙ УХА, ГОРЛА И НОСА с позиций доказательной медицины

21 марта 2014

С 9.00 до 17.00

Здание Правительства Москвы

Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Руководители: **А.С. Лопатин**, д.м.н., профессор, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов; **В.С. Козлов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; **Г.З. Пискунов**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД Президента РФ

В программе конференции: обзорные лекции по лечению различных нозологических форм с обязательным критическим анализом эффективности основных групп лекарственных средств и конкретных препаратов, используемых в лечении болезней уха, горла и носа; интерактивная дискуссия по актуальным вопросам фармакотерапии и доказательной медицины.

Приглашаются оториноларингологи, аллергологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАН

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»



VI Научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

16 апреля 2014

С 9.00 до 17.00

Здание Правительства Москвы,

Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Руководители: **С.Э. Аветисов**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный специалист по офтальмологии ГМУ УД Президента РФ, директор ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАН; **В.П. Еричев**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАН; **Л.К. Мошетова**, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ; **И.Э. Иошин**, д.м.н., профессор, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ

В программе конференции: проблемы радиальной кератотомии, современные подходы к кератопластике, ранняя диагностика кератоконуса, глаукомная оптическая нейропатия, заболевания слезоотводящих путей при дакриостенозах, антибактериальная и противовоспалительная терапия в послеоперационном периоде, оптические нейропатии, диабетическая ретинопатия и герпетические кератиты

Приглашаются офтальмологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Спирива Респимат — новая форма тиотропия бромид

С.Н. Авдеев, д.м.н., проф.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва

Значение тиотропия для терапии ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока при ХОБЛ прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1, 2]. Согласно результатам ряда недавно выполненных исследований, у людей старше 40 лет распространенность ХОБЛ составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 4-е место в мире среди ведущих причин смерти: ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% в структуре смертности [1]. Экономические расходы на 1 больного с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем на больного с бронхиальной астмой, а наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ [1].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни пациентов, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности [1, 2]. Препаратами первой линии терапии у большинства пациентов с ХОБЛ признаны длительно действующие бронходилататоры [1], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является антихолинэргический препарат (АХП) тиотропия бромид [4, 5].

К достоинствам тиотропия бромид относятся его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительное действие. Препарат обеспечивает бронходилатацию и защиту против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что делает возможным его назначение

1 раз в сутки [4–6]. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и повышают приверженность пациентов терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения (ипратропий, салметерол и др.), и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7–10]. Тиотропий оказался первым препаратом, положительное влияние которого на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [11, 12]. Положительная динамика легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропием сопровождалась улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих бронходилататоров. У больных, принимавших тиотропий, было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, уменьшалось число госпитализаций [6].

В глобальном четырехлетнем исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия – было достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13% ($p < 0,05$) [13]. Более того, длительная терапия тиотропием не только не повышала риск смерти от сердечно-сосудистых событий, а даже уменьшала его (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,95). Исследование UPLIFT показало, что у больных со 2-й стадией ХОБЛ, у так называемых наивных

больных (ранее не получавших никакой терапии по поводу ХОБЛ) и у больных моложе 50 лет прием тиотропия уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), то есть замедляет прогрессирование ХОБЛ [14–16]. Прием тиотропия также позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности ($ОР\ 0,69$; $95\% ДИ\ 0,52–0,92$).

В ходе исследования POET-COPD (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) в течение года сравнивали 2 длительно действующих бронходилататора разных классов – тиотропий (18 мкг в сутки) и салметерол (100 мкг в сутки) – по параметру «влияние на обострения ХОБЛ» [17]. Использование тиотропия по сравнению с терапией салметеролом привело к снижению риска развития обострений на 17% ($p < 0,001$) и удлинению времени до первого обострения ХОБЛ на 42 дня (187 дней против 145 дней). Риск развития тяжелых обострений на фоне тиотропия снизился на 27% ($p < 0,001$).

Сегодня тиотропий (Спирива ХандиХалер) зарегистрирован для терапии ХОБЛ более чем в 110 странах мира, и за последние 10 лет объем использования препарата превысил 31 млн пациенто-лет [5]. Подавляющее большинство исследований, посвященных тиотропию, было выполнено с препаратом Спирива, где в качестве устройства доставки использовался дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). Совсем недавно в нашей стране был зарегистрирован новый препарат Спирива Респимат, кардинальным отличием которого от Спиривы ХандиХалер является устройство доставки препарата – ингалятор Респимат. Как известно, эффективность ингаляционной терапии зависит не только от свойств лекарственного препарата, но и от выбора оптимальной системы его доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения новый ингалятор Респимат действительно представляет собой шаг вперед в области ингаляционной терапии.

Основные характеристики ингалятора Респимат

В основе ингалятора Респимат (Respimat soft mist inhaler) лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серии каналов, которые сходятся к двум выпускным отверстиям – соплам (рис. 1, 2), создающим две жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [18–20].

Для активации устройства его основание поворачивают на 180 градусов до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с раствором, таким образом жидкость нагнетается в дозирующую камеру (рис. 1). При нажатии на кнопку происходит высвобождение пружины, которая проталкивает капиллярную трубку к так называемому униблоку (рис. 1, 2), закрывая односторонний клапан и поворачивая капиллярную трубку к пистону, тем самым заставляя раствор

продвигаться через униблок. Далее лекарственный раствор продавливается через микроканалы, которые сходятся к двум зеркальным выпускным отверстиям. При выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль.

Ингалятор Респимат имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз (рис. 1). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда препарата в ингаляторе остается приблизительно на 1 неделю

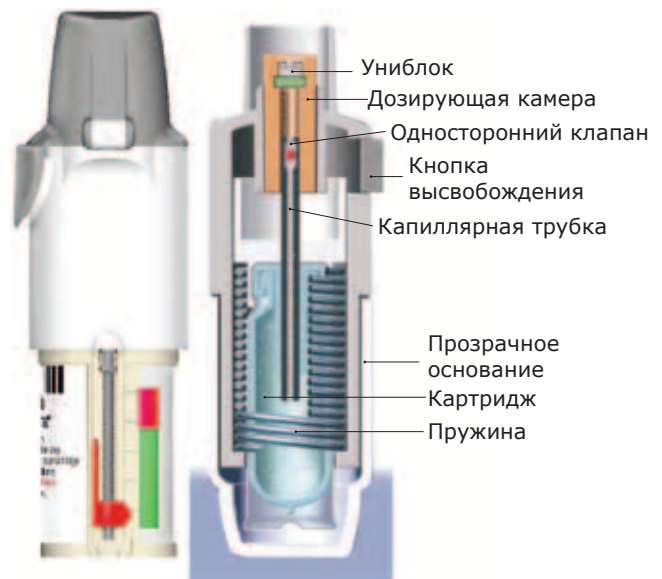


Рис. 1. Респимат: внешний вид и схема устройства

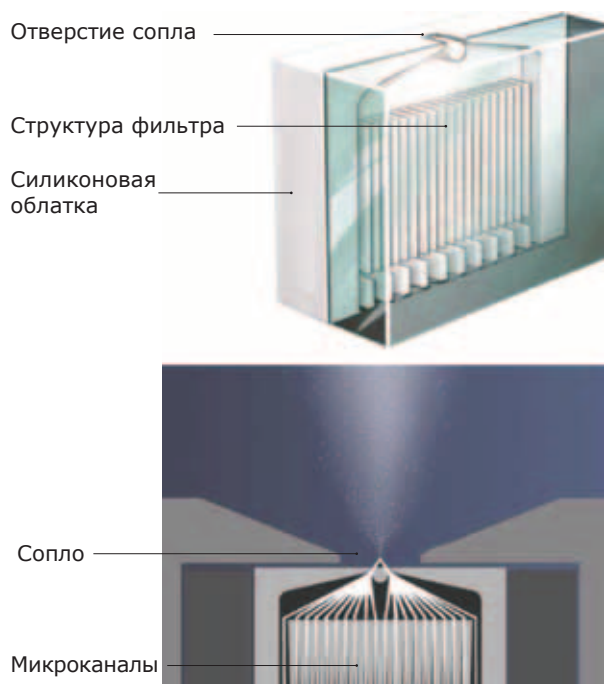


Рис. 2. Схема устройства униблока в ингаляторе Респимат

[19]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива Респимат 60 доз) механизм ингалятора блокируется и его дальнейшее использование становится невозможным.

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне от 1 до 5 мкм; частицы диаметром < 1 мкм обычно не оседают в дыхательных путях и выдыхаются, а частицы > 5 мкм оседают в верхних дыхательных путях (ротоглотке). Приблизительно около 75% аэрозольных частиц, продуцируемых Респиматом, имеют средний аэродинамический диаметр $\leq 5,8$ мкм и менее 3–5% частиц ≤ 1 мкм [20, 21].

На эффективность доставки лекарственных аэрозолей в нижние дыхательные пути существенное влияние оказывает депозиция препарата в ингаляционном устройстве и на задней стенке ротоглотки, что является следствием баллистических эффектов аэрозоля и турбулентной дисперсии [22–26]. Координация между активацией устройства и ингаляцией аэрозоля очень сильно зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Улучшить доставку аэрозольного препарата в нижние дыхательные пути можно за счет создания более длительно существующего аэрозольного облака [27]. D. Hochrainer и соавт. измерили скорость струи аэрозоля с препаратом ипратропий/феноте-

рол на расстоянии 10 см от выхода из различных ингаляторов. Оказалось, что для дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с пропеллентом фреоном, ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом и Респимата скорость струи составляет 5,6, 2,4 и 0,8 м/с соответственно [28]. Кроме того, в этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность существования аэрозольного облака при использовании данных трех ингаляторов составляет 0,15, 0,21 и 1,45 с соответственно (рис. 3) [28]. Таким образом, ингалятор Респимат создает облако аэрозоля, выделяющееся с небольшой скоростью и существующее в 7–10 раз дольше, чем при использовании ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из Респимата, приводит к улучшению захвата частиц во время ингаляционного маневра пациента, к их повышенной доставке в нижние дыхательные пути, а также к снижению ротоглоточной депозиции.

Сцинтиграфические исследования продемонстрировали более высокую легочную и меньшую ротоглоточную депозицию препаратов при использовании Респимата по сравнению с ДПИ и ДАИ со спейсерами и без них [29–33]. В исследовании со здоровыми добровольцами S.P. Newman и соавт. показали, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании Респимата составляет 39,2–44,6%, в то время как ротоглоточная депозиция только 26,2–39,9% (рис. 4) [30, 31]. В этих же исследованиях легочная депозиция лекарственных препаратов при их ингаляции с помощью ДАИ без спейсера варьировала в пределах 11–15,3%, а при использовании ДАИ со спейсером – 9,9–28% (рис. 4) [30, 31]. В другом исследовании проведено сравнение депозиции будесонида, ингалируемого с помощью Респимата и Турбухалера: легочная депозиция препарата составляла 51,6 и 28,5% соответственно, а ротоглоточная – 19,3 и 49,3% соответственно [32].

Дозы тиотропия при использовании Спиривы Респимат

Так как ингаляционное устройство Респимат является более эффективным по сравнению со всеми известными в настоящее время портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ), логично было бы предположить, что при использовании Респимата потребуются уменьшение обычных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами. И действительно, сегодня рекомендованная суточная доза тиотропия при использовании с Респиматом составляет 5 мкг (для сравнения: в Спириве ХандиХалер – 18 мкг). Новая доза 5 мкг была определена в нескольких исследованиях «доза – ответ». В многоцентровом РКИ в параллельных группах с участием 202 пациентов с ХОБЛ в течение 3 недель проводили сравнение 5 доз тиотропия, ингалируемого через Респимат (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг), одной традиционной дозы тиотропия, ингалируемого через ХандиХалер (18 мкг), и плацебо [34]. Первичной конечной точкой исследования стал показатель утреннего значения $ОФВ_1$ до применения дозы препарата, измеренный на 21-й день терапии. Эффективность лечения дозами 5 и 20 мкг тиотропия, назначенного через Респимат, и 18 мкг, назначенного через

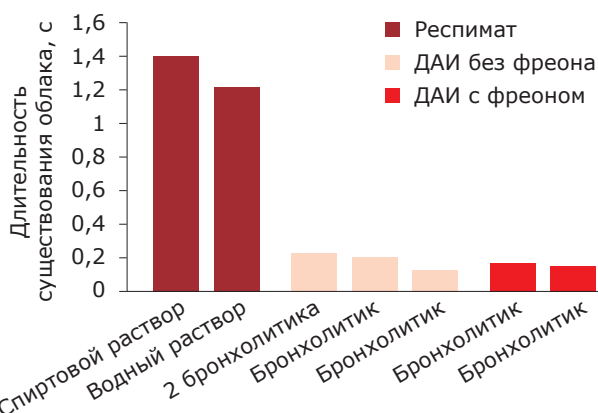


Рис. 3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании Респимата и ДАИ [28]

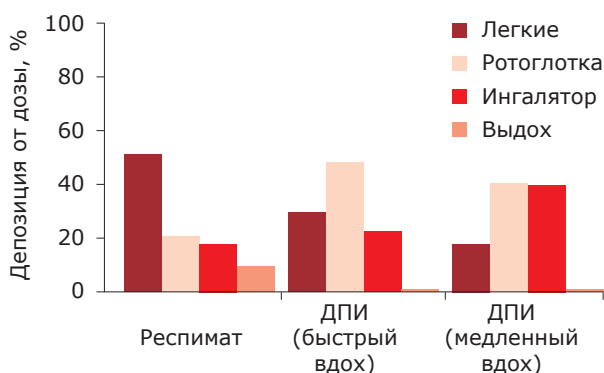


Рис. 4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании Респимата и ДПИ [30, 31]

ХандиХалер, достоверно отличалась от показателей в группе плацебо-контроля. При этом по влиянию на функциональные легочные параметры дозы тиотропия Респимат 5 мкг и тиотропия ХандиХалер 18 мкг максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по другому индексу – экскреции тиотропия с мочой за 0–2 часа до ингаляции на 21-й день терапии – данные дозы тиотропия, назначенные с помощью различных ингаляторов, также были практически эквивалентны (рис. 5).

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, в котором 134 пациента с ХОБЛ (средний возраст 70 лет, средний ОФВ₁ 43%) в течение 21 дня принимали либо Спириву Респимат в дозе 5 мкг, либо Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия как в отношении процента улучшения функциональных легочных показателей (рис. 6), так и по влиянию на плазменные концентрации тиотропия в первые 3 часа после ингаляции (рис. 7) [35]. Именно поэтому при назначении препарата Спирива Респимат рекомендовано использовать дозу 5 мкг в сутки (то есть 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг в сутки).

Клиническая эффективность Спиривы Респимат

К настоящему времени опубликованы результаты шести РКИ, в которых изучали эффективность Спиривы Респимат в течение не менее 12 недель [36–44]. В совокупности в эти исследования были включены 6949 пациентов с ХОБЛ, из которых 4113 получали терапию Спиривой Респимат (3266 пациентов в дозе 5 мкг в сутки и 847 – в дозе 10 мкг) и 2836 пациентов – плацебо. Два исследования продолжались 12 недель [36, 37, 41], три исследования – 1 год [38–40, 42, 43] и одно исследование – 30 недель [44]. Отметим: полученные данные еще раз подтвердили уже известную высокую эффективность препарата тиотропия [5]. Во всех работах в отношении влияния на функциональные легочные показатели Спирива Респимат в дозах 5 и 10 мкг существенно превосходила плацебо и была сравнима с ипратропием в первые часы после ингаляции препаратов. Обе дозы тиотропия в долгосрочных исследованиях приводили к достоверному и клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем (оценивалось по Респираторному опроснику больницы Святого Георгия; Saint George Respiratory Questionnaire hospital – SGRQ), и снижению выраженности одышки по шкале интенсивности одышки (Transition Dyspnea Index – TDI) [42] (табл. 1).

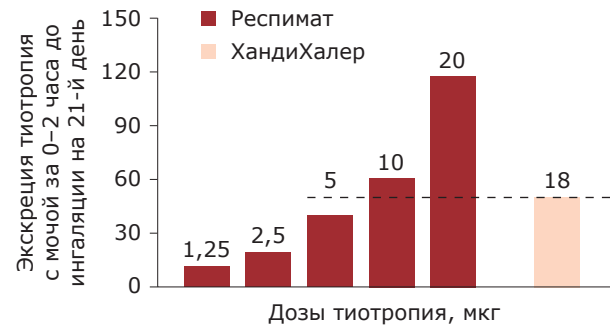


Рис. 5. Сравнение разных доз тиотропия при использовании Респимата и ХандиХалера [34]

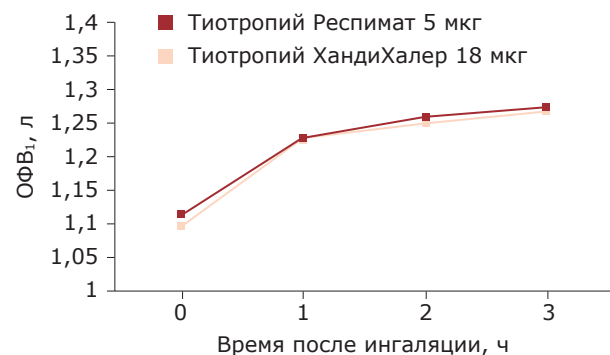


Рис. 6. Изменения ОФВ₁ после ингаляции тиотропия в виде Спиривы Респимат (5 мкг) и Спиривы ХандиХалер (18 мкг) [35]

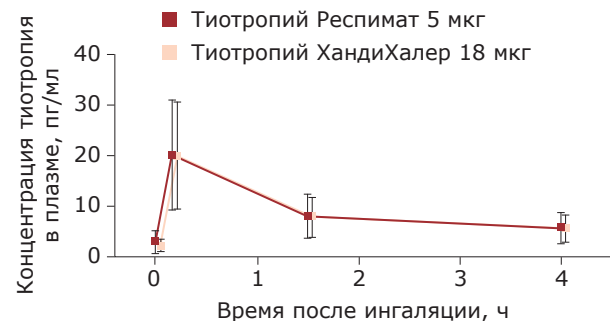


Рис. 7. Плазменные концентрации тиотропия после ингаляции Спиривы Респимат и Спиривы ХандиХалер [35]

Таблица 1. Сравнение Спиривы Респимат и плацебо: первичные конечные точки [42]

Первичные конечные точки	Δ Тиотропий Респимат 5 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – 5 мкг
ОФВ ₁ перед приемом препарата, л*	0,127** (0,101–0,153)	0,150** (0,124–0,175)	0,023 (-0,002–0,048)
SGRQ общая оценка	-3,5** (-4,9–-2,1)	-3,8** (-5,3–-2,4)	-0,4 (-1,7–1)
Одышка по шкале TDI	1,05** (0,73–1,38)	1,05** (0,73–1,38)	0,02 (-0,29–0,34)

* Изменения по сравнению с исходными показателями.

** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо-контролем.

Примечание. Все данные в различиях лечения через 48 недель.

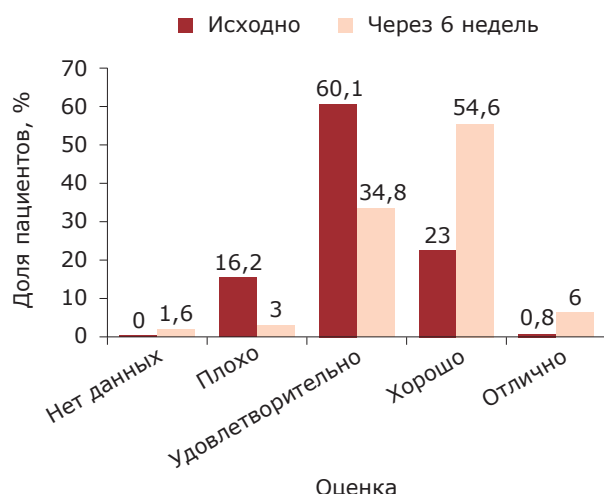


Рис. 8. Физическая активность пациентов с ХОБЛ при приеме Спиривы Респимат [45]

Кроме того, терапия Спиривой Респимат приводила к выраженному уменьшению числа всех обострений ХОБЛ на 31%, а тяжелых обострений, приводящих к госпитализации пациентов, – на 27% [43]. Из сказанного можно сделать следующие выводы. Спирива Респимат значительно улучшает функцию легких, уменьшает интенсивность одышки, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе ведущих к госпитализации.

В открытом наблюдательном исследовании с участием 1230 больных ХОБЛ было показано, что терапия Спиривой Респимат в дозе 5 мкг в течение 6 недель способствует выраженному улучшению физической активности пациентов: был отмечен значительный прирост баллов по шкале «физическое функционирование» опросника SF-36 (Short Form – 36) на 13,4 балла ($p < 0,001$), а улучшение на 10 баллов было достигнуто у подавляющего большинства пациентов (61,5%) (рис. 8) [45].

Безопасность Спиривы Респимат

Будучи представителем группы АХП, тиотропий традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [5]. Благоприятный профиль безопасности Спиривы Ханди-Халер подтвержден результатами многочисленных исследований. Новый препарат Спирива Респимат теоретически может иметь еще более высокий профиль безопасности, так как содержит меньшую дозу тиотропия и характеризуется меньшей депозицией в области ротоглотки, что может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях Спиривы Респимат, обращает на себя внимание более частое развитие такого нежелательного явления, как сухость во рту – эффекта, класс-специфичного для АХП (табл. 2). При этом подчеркнем: данное нежелательное явление встречается приблизительно в 2 раза реже при использовании Спиривы Респимат, чем Спиривы Ханди-Халер [34, 46], что можно объяснить меньшей депозицией препарата в ротоглотке при ингаляции через Респимат.

В работе U. Feifel и соавт. при использовании очень высоких доз Спиривы Респимат (до 32 мкг в сутки) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек) [47]. В этом же исследовании для изучения побочных эффектов со стороны глаз добровольцам проводили закапывание раствора тиотропия в глаза. При этом не было отмечено изменений диаметра зрачка, зрачковых рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, то есть при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат в глаза развитие каких-либо нежелательных явлений маловероятно. R. Hodder и соавт. провели ретроспективный анализ данных 12-месячных исследований Спиривы Респимат с участием в общей сложности 1990 больных ХОБЛ с целью определения частоты парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [48]. В проанализированных исследованиях не было ни одного указания на развитие парадоксальной бронхоспазма, 21 (1,1%) больной отметил необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта, 6 (0,3%) пациентов отметили дискомфорт, потребовавший приема быстродействующего бронхолитика. При этом данные побочные эффекты наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии Спиривой Респимат.

В течение последних 3 лет ведутся бурные дискуссии по поводу сердечно-сосудистой безопасности Спиривы Респимат [49–53]. Проведя совокупный анализ данных 2 сходных по дизайну 12-месячных исследований, E. Bateman и соавт. показали, что число летальных исходов от любых причин среди больных, принимавших Спириву Респимат, было несколько выше – 2,4 и 2,7% (при приеме 5 и 10 мкг тиотропия соответственно) по сравнению с пациентами группы плацебо (1,6%) [42]. Однако данные различия не достигли уровня статистической значимости. Подчеркнем, что общая смертность в данных исследованиях была не выше, а даже ниже, чем в других исследованиях, посвященных эффективности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ. Итак, существует ли прямая связь между «повышенной» летальностью больных ХОБЛ и назначением Спиривы Респимат, или речь идет о простом совпадении? Интересно, что среди причин смерти больных в этих двух исследованиях наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями фигурируют злокачественные новообразования (табл. 3). С учетом продолжительности исследований (1 год) можно уверенно говорить об отсутствии биологической вероятности взаимосвязи между применением Спиривы Респимат и развитием опухолей.

Достаточно широкий резонанс вызвали результаты метаанализа S. Singh и соавт., основанного на данных пяти РКИ, в которых изучали эффективность Спиривы Респимат у 6522 больных ХОБЛ [52]. Авторы пришли к заключению, что применение Спиривы Респимат приводит к достоверному повышению риска летальности больных (ОР 1,52; 95% ДИ 1,06–2,16; $p = 0,02$). При этом и доза тиотропия 10 мкг (ОР 2,15; 95% ДИ 1,03–4,51; $p = 0,04$), и доза тиотропия 5 мкг (ОР 1,46; 95% ДИ 1,01–2,1; $p = 0,04$) ассоциировались с повышенным риском

летального исхода. В выводах был приведен показатель «число больных, которых необходимо пролечить» (number needed to treat – NNT) в течение года, чтобы получить 1 летальный исход, – 124 пациента (95% ДИ 52–5682). Объясняя возможную связь между терапией Спиривой Респимат и повышенной летальностью больных, исследователи предположили, что ингалятор Респимат, обеспечивая лучшую депозицию тиотропия в легких, приводит к повышенной концентрации препарата в системном кровотоке (то есть возрастает системная биодоступность препарата), что в свою очередь увеличивает риск развития аритмических событий. Однако с точки зрения фармакокинетики данное объяснение представляется неубедительным. Сравнение плазменных концентраций тиотропия после ингаляции через Респимат и после ингаляции через ХандиХалер, проведенное как минимум в трех ис-

следованиях, продемонстрировало, что при использовании в данных ингаляторах тиотропия в дозах 5 и 18 мкг соответственно пиковые концентрации и площади под концентрационной кривой (AUC) были практически одинаковы (рис. 7) [21, 35, 54]. B.J. Lipworth и P.M. Short, комментируя результаты метаанализа, проведенного S. Singh и соавт., отметили, что полученным данным вряд ли можно доверять, поскольку они основаны на исследованиях, в которых летальные исходы не являлись конечными точками, и 95% ДИ для показателя NNT имеет просто огромный размах – 52–5682 пациентов [53]. Акцентируя внимание на противоречивости данных, говорящих, с одной стороны, об уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий при терапии Спиривой ХандиХалер, а с другой – об увеличении числа сердечно-сосудистых событий при терапии Спиривой Респимат, авторы комментария квалифи-

Таблица 2. Частота наиболее распространенных нежелательных явлений на фоне лечения Спиривой Респимат [43]

Параметр	Группа приема тиотропия* (n = 1952)	Контрольная группа* (n = 1965)	Отношение рисков (95% ДИ)**
Длительность лечения, среднее количество дней	308,5 (85,9)	299,5 (97,2)	–
Любые нежелательные явления	1369 (155,6)	1361 (157,4)	0,99 (0,92–1,07)
Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 3% пациентов			
обострение ХОБЛ	641 (44,1)	759 (56,8)	0,78 (0,7–0,86)
назофарингит	157 (9,16)	151 (8,95)	1,02 (0,82–1,28)
одышка	136 (7,83)	152 (9,02)	0,87 (0,69–1,09)
инфекции дыхательных путей	124 (7,13)	144 (8,51)	0,84 (0,66–1,07)
кашель	124 (7,13)	108 (6,31)	1,13 (0,87–1,46)
бронхит	67 (3,79)	95 (5,52)	0,69 (0,5–0,94)
пневмония	65 (3,65)	74 (4,25)	0,86 (0,62–1,2)
продуктивный кашель	60 (3,38)	61 (3,52)	0,96 (0,67–1,37)
сухость во рту	60 (3,41)	27 (1,54)	2,21 (1,41–3,49)

* В скобках указана частота на 100 пациенто-лет.

** Группа приема тиотропия в сравнении с плацебо-контролем.

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне терапии Спиривой Респимат, приведшие к смерти [43]

Параметр	Группа приема тиотропия (n = 1952)		Контрольная группа (n = 1965)		Отношение рисков (95% ДИ)**
	абс. число	ОР*	абс. число	ОР*	
Любые нежелательные явления, приведшие к смерти	52	2,94	38	2,13	1,38 (0,91–2,1)
Общие нарушения	19	1,07	12	0,67	1,6 (0,78–3,29)
Респираторные нарушения (нижние дыхательные пути)	9	0,51	16	0,89	0,57 (0,25–1,28)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	9	0,51	4	0,22	2,27 (0,7–7,37)
Инфекции/паразитарные инвазии	3	0,17	5	0,28	0,61 (0,14–2,53)
Респираторные нарушения (другие)	5	0,28	2	0,11	2,52 (0,49–13)
Новообразования	4	0,23	2	0,11	2,02 (0,37–11)

* ОР – отношение рисков.

** Группа приема тиотропия в сравнении с плацебо-контролем.

цировали саму возможность развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения Спиривы Респимат как отсутствие биологического правдоподобия (англ. a lack of biological plausibility), тем более что увеличение сердечно-сосудистых событий как следствие приема Спиривы Респимат невозможно объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата.

Более надежные данные о безопасности Спиривы Респимат представлены в только что опубликованном крупнейшем на данный момент исследовании

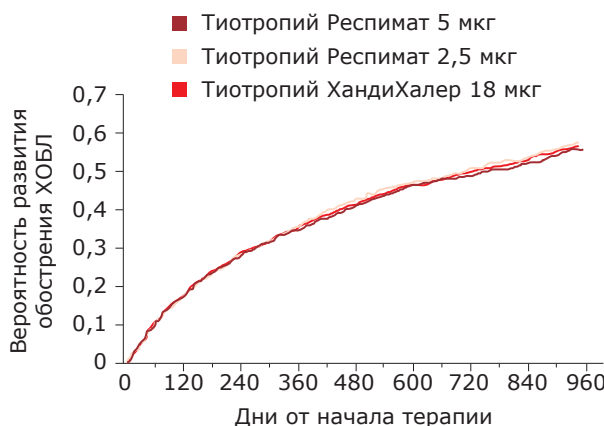


Рис. 9. Время до развития первого обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия [55]

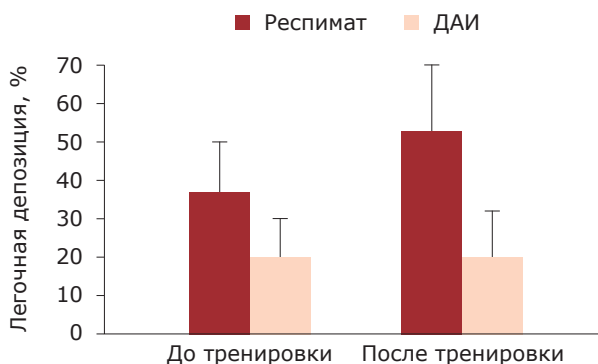


Рис. 10. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании Респимата и ДАИ [33]

в области ХОБЛ – рандомизированном двойном слепом исследовании TioSpir (Tiotropium Safety and performance in RespiMat trial) [55]. Исследование TioSpir включало 17 135 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 48%), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали Спириву Респимат в суточных дозах 2,5 или 5 мкг или Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития 1-го обострения ХОБЛ, также изучалась сердечно-сосудистая безопасность препаратов, включая оценку их безопасности у пациентов со стабильно протекающими заболеваниями сердца (среди них 15,2% больных имели ишемическую болезнь сердца, 6% – постинфарктный кардиосклероз, 10,6% – аритмии). Исследование показало, что длительная терапия Спиривой Респимат не отличается от терапии Спиривой ХандиХалер по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,96; 95% ДИ 0,84–1,09; для тиотропия в дозе 2,5 мкг ОР 1,0; 95% ДИ 0,87–1,14) (табл. 4) и по риску развития 1-го обострения (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,98; 95% ДИ 0,93–1,03) (рис. 9). Число летальных исходов и «больших» сердечно-сосудистых событий было сходным во всех трех группах терапии тиотропием.

Таким образом, результаты глобального исследования TioSpir практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии Спиривой Респимат, ясно продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

Мнение пациента об ингаляторе Респимат

С точки зрения врача, выбор ингаляционного устройства для терапии определяется множеством факторов, например свойствами лекарственного вещества, его доказанной клинической эффективностью, простотой использования ингалятора, фармакоэкономическими аспектами терапии. Среди этих факторов важное место отводится отношению к устройству со стороны пациента. Достоинством ингаляционного устройства Респимат является простая ингаляционная техника [56]. По данным W. Schürmann и соавт., приемлемая ингаляционная техника при использовании Респимата достигается у 96–98% пациентов всего лишь после первых пяти ингаляций через устройство [57]. Еще одно преимущество Респимата – хорошая координация

Таблица 4. Летальность от всех причин при терапии препаратами тиотропия [55]

Параметр	Группа терапии			Межгрупповое сравнение	
	Тиотропий Респимат 2,5 мкг (n = 5730)	Тиотропий Респимат 5 мкг (n = 5711)	Тиотропий ХандиХалер 18 мкг (n = 5694)	Респимат 5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)	Респимат 2,5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)
Летальность во время наблюдения, абс. (%)	440 (7,7)	423 (7,4)	439 (7,7)	0,96 (0,84–1,09)	1,0 (0,87–1,14)
Частота событий на 100 пациентов в год	3,35	3,22	3,36	–	–
Летальность во время терапии, абс. (%)	359 (6,3)	326 (5,7)	357 (6,3)	0,91 (0,79–1,06)	1,0 (0,86–1,16)



Респимат® – ингалятор нового поколения



SPIRIVA®
(tiotropium)

Respimat®
Soft Mist® Inhaler

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача. Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата. Спирива® Респимат® раствор для ингаляции 2,5 мкг.

Регистрационное удостоверение ЛП N000890

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru



**Boehringer
Ingelheim**

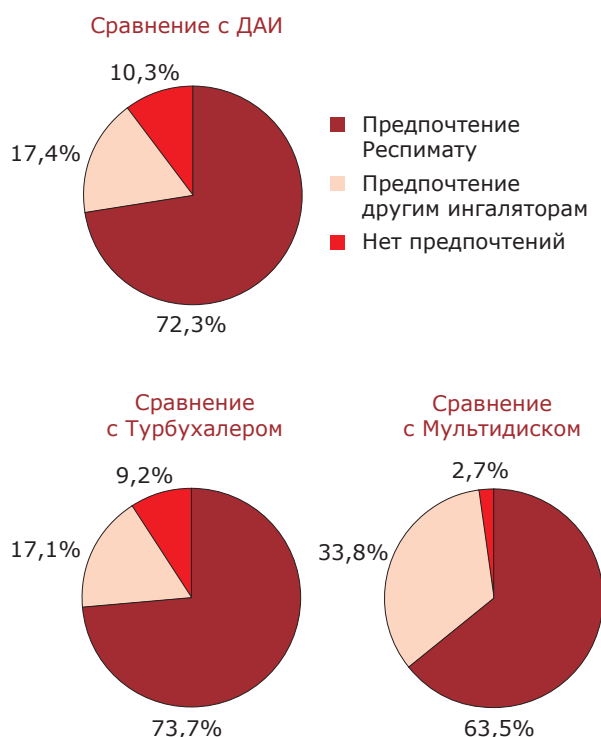


Рис. 11. Предпочтение пациента при использовании Респимата и других ингаляторов [60, 61]

«больной – ингалятор» – обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути даже у нетренированного пациента. В исследовании P. Brand и соавт. легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат у больных ХОБЛ составила 37% до тренировки ингаляционной техники и 53% – после тренировки (рис. 10) [33]. В противоположность этому в том же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через бесфреоновый ДАИ после тренировки составляли 21% [33]. Среди множества исследований, посвященных оценке пациентами различных устройств доставки препаратов для ингаляции, можно найти результаты в пользу того или иного ингалятора, однако чаще всего в таких работах используются произвольные опросники, не учитывающие основ психометрического тестирования [58]. Именно поэтому особое внимание привлекают исследования, где применялись более совершенные инструменты, такие, например, как опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ), который является практичным, валидизированным, надежным и чувствительным инструментом для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [59]. В исследовании W. Schürmann и соавт., включавшем 224 больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений пациентов при применении ингаляторов Респимат и ДАИ [57]. Исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов (81%) предпочли ингалятор Респимат и хотели бы его применять в дальнейшем [57]. Среднее

число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше для оценки Респимата по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$). Респимат также продемонстрировал превосходство перед ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В двух других исследованиях, включавших 152 и 150 больных ХОБЛ и астмой, при помощи опросника PASAPQ сравнивали предпочтения пациентов при использовании Респимата и ДПИ (Мультидиска и Турбухалера) [60, 61]. Общее предпочтение Респимату было отдано в 74 и 64% случаев, Турбухалеру – в 17%, Мультидиску – в 34%. В обоих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$) (рис. 11). Еще в одном крупном открытом исследовании, включавшем 1230 пациентов с ХОБЛ, получавших терапию тиотропием через Респимат на протяжении 6 недель, на вопрос об удовлетворенности терапией 77% больных дали ответ «удовлетворен» или «очень удовлетворен» [45].

И наконец, в небольшом исследовании из реальной практики, посвященном оценке эффектов перевода пациентов с ХОБЛ со Спиривы ХандиХалер на Спириву Респимат, в пользу нового ингалятора высказались 72% больных [46].

Заключение

На основании данных, представленных в настоящем обзоре, можно сделать следующие выводы:

- ✓ длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает выраженность одышки, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе ведущих к госпитализации;
- ✓ данные по нежелательным явлениям, связанным с терапией Спиривой Респимат, согласуются с известным профилем безопасности тиотропия;
- ✓ препарат Спирива Респимат обладает высоким профилем безопасности, не отличающимся от такового препарата Спирива ХандиХалер, что убедительно показало крупномасштабное исследование TioSpir;
- ✓ новый ингалятор Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами. 

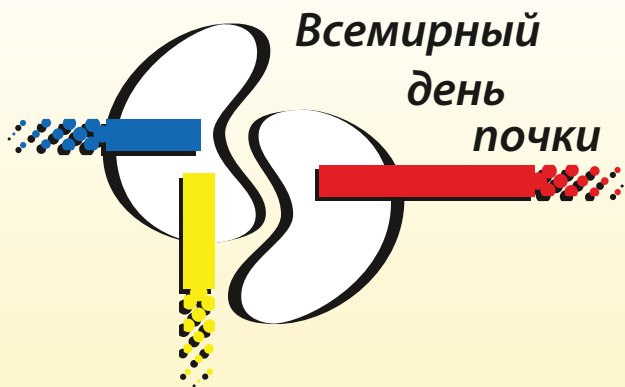
Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2013 report is available on www.goldcopd.com
2. Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. № 6. P. 932–946.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence

- study // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9589. P. 741–750.
4. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23. № 2. P. 183–189.
5. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 117–125.
6. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 97–105.
7. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol // *Chest*. 2002. Vol. 122. № 1. P. 47–55.
8. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. № 2. P. 209–216.
9. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. № 2. P. 217–224.
10. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD // *Thorax*. 2003. Vol. 58. № 5. P. 399–404.
11. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // *Chest*. 2003. Vol. 124. № 5. P. 1743–1748.
12. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 6. P. 832–840.
13. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.
14. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9696. P. 1171–1178.
15. Troosters T., Celli B., Lystig T. et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. № 1. P. 65–73.
16. Morice A.H., Celli B., Kesten S. et al. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT) // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 11. P. 1659–1667.
17. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 12. P. 1093–1103.
18. Panos R.J. Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 221–230.
19. Dalby R.N., Eicher J., Zierenberg B. Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders // *Med. Devices (Auckl.)*. 2011. Vol. 4. P. 145–155.
20. Dalby R., Spallek M., Voshhaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler // *Int. J. Pharm.* 2004. Vol. 283. № 1–2. P. 1–9.
21. Van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P. et al. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler: a randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients // *Respiration*. 2000. Vol. 67. № 6. P. 672–678.
22. Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Byron P.R. Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data // *Aerosol. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41. P. 952–973.
23. Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Xi J. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry // *J. Aerosol. Sci.* 2008. Vol. 39. P. 572–591.
24. Newman S.P., Pavia D., Morén F. et al. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract // *Thorax*. 1981. Vol. 36. № 1. P. 52–55.
25. Newman S.P. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy // *Chest*. 1985. Vol. 88. № 2. Suppl. P. 152S–160S.
26. Stein S.W., Gabrio B.J. Understanding throat deposition during cascade impactor testing // *Respiratory drug delivery*. VII / Ed. by R.N. Dalby, P.R. Byron, S.J. Farr, J. Peart. Raleigh, NC: Serenotec Press, 2000. P. 573–576.
27. Longest P.W., Hindle M. Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler. Part 1: effects of dilution air inlets and flow paths // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009. Vol. 22. № 3. P. 271–283.
28. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 273–282.
29. Khachikian D. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives Ipratropium/Albuterol (Combivent® Respimat®) Abbreviated Review 2012. Available from: [http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol\(CombiventRespimat\).doc](http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol(CombiventRespimat).doc) Accessed February 12, 2013.
30. Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer // *J. Pharm. Sci.* 1996. Vol. 85. № 9. P. 960–964.
31. Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose in-

- halers with and without spacer devices // *Chest*. 1998. Vol. 113. № 4. P. 957–963.
32. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 264–272.
 33. Brand P., Hederer B., Austen G. et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. № 4. P. 763–770.
 34. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 559–565.
 35. Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5mcg via Respimat and 18mcg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 2. P. 228–236.
 36. ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00239473. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239473>.
 37. ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00240435. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240435>.
 38. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168844. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168844>.
 39. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168831. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168831>.
 40. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study in COPD. NCT00387088. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387088>.
 41. Voshaar T., Lapidus R., Maleki-Yazdi R. et al. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102. № 1. P. 32–41.
 42. Bateman E., Singh D., Smith D. et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 197–208.
 43. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 10. P. 1460–1472.
 44. Abrahams R., Moroni-Zentgraf P., Ramsdell J. et al. Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA2180 compared with tiotropium in patients with COPD // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 6. P. 854–862.
 45. Rau-Berger H., Mitfessel H., Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 367–373.
 46. Asakura Y., Nishimura N., Maezawa K. et al. Effect of switching tiotropium HandiHaler® to Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 41–45.
 47. Feifel U., Wallenstein G., Rominger K.L. et al. Pharmacokinetics and tolerability (Study 1) with particular reference to ocular safety (Study 2) of tiotropium Respimat soft mist inhaler: findings from two dose-ranging studies in healthy men // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. № 3. P. 397–403.
 48. Hodder R., Pavia D., Lee A., Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 245–251.
 49. Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. № 3. P. 584–589.
 50. Bateman E.D. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. № 3. P. 590–593.
 51. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality // *Thorax*. 2013. Vol. 68. № 1. P. 5–7.
 52. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L., Furberg C.D. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2011. Vol. 342. P. d3215.
 53. Lipworth B.J., Short P.M. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD // *Thorax*. 2013. Vol. 68. № 6. P. 589–590.
 54. Tiotropium Respimat Pharmacokinetic Study in COPD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01222533). <http://www.clinicaltrials.gov/> (accessed 1 Sep 2013).
 55. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 16. P. 1491–1501.
 56. Hodder R., Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist inhaler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 381–390.
 57. Schürmann W., Schmidtman S., Moroni P. et al. Respimat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 1. P. 53–61.
 58. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices // *Eur. Respir. Rev.* 2005. Vol. 14. № 96. P. 109–116.
 59. Kozma C.M., Slaton T.L., Monz B.U. et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 1. P. 41–52.
 60. Hodder R., Reese P.R., Slaton T. Asthma patients prefer Respimat Soft Mist Inhaler to Turbuhaler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 225–232.
 61. Freytag F., Rau-Berger H., Glaab T., Wolf K. Respimat® Soft Mist™ Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and/or asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. P. A639.

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА
ГБУЗ «ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 52 ДЗ г. МОСКВЫ»
под эгидой ISN Global Outreach, ERA-EDTA и KDIGO



Московская научно-практическая конференция
в рамках Всемирного дня почки - 2014

«Возрастное почечное повреждение»

В программе конференции: вопросы оказания нефрологической помощи пациентам пожилого и старшего возраста в городе Москве, особенности диагностики и лечения диабетической нефропатии, а также гломерулонефритов и системных заболеваний у пациентов пожилого и старшего возраста. Планируется обсуждение проблемы кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с ХБП, у пожилых и особенностей эпидемиологии и течения острого почечного повреждения в старшей возрастной группе.

14 марта 2014 г.

Место проведения:

Москва, ул. Русаковская, дом 24, гостиница «Холидей Инн Сокольники»

Конференция предназначена для нефрологов, терапевтов, кардиологов, эндокринологов.

Начало в 10.00

Регистрация 9.30–13.30

Контакты:

**Российское диализное общество:
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.**

Тел./факс: (499) 196-1011

e-mail: rosdialysis@mail.ru, сайт: www.nephro.ru

ХОБЛ: перспективы бронхолитической терапии

А.А. Визель, д.м.н., проф.; И.Ю. Визель, к.м.н.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое бремя для здравоохранения большинства стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. ХОБЛ вышла на четвертое место в структуре причин смерти в мире, следуя за инфарктом, инсультом и инфекциями нижних дыхательных путей [1]. ХОБЛ принято считать предотвратимым и курабельным заболеванием во многом благодаря развитию методов диагностики и лечения. Главным фактором, способствующим предотвращению развития и прогрессированию заболевания, признан отказ от курения, а основным видом симптоматической терапии – применение бронхолитиков разных классов [2].

В последние годы отмечается рост числа исследований новых бронхолитических средств длительного действия – препаратов, которые обеспечивают «фармакологическое стентирование» дыхательных путей. Вместо краткосрочных – от ингаляции к ингаляции – воздействий, допускающих периоды ухудшения бронхиальной проходимости, предлагается стабильная бронходилатация в течение 24 часов.

Кроме того, использование лекарственного средства, которое нужно применять только 1 раз в сутки, является важной стратегией повышения приверженности больных лечению. Такой режим терапии предпочтителен для большинства пациентов, а значит, способствует более высокой комплаентности в целом, то есть ведет к улучшению клинических исходов. Еще 5 лет назад на стадии разработки находились бета-2-агонисты ультрадлительного действия (ДДБА) для терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ (карматерол, индакатерол, GSK-159797, GSK-597901, GSK-159802, GSK-642444 и GSK-678007) и одновременно исследовался ряд новых длительно действующих антимускариновых агентов (ДДАМ), таких как аклидиний, LAS-35201, GSK656398, GSK233705, гликопирроний и ОрМЗ. В то же время возникла гипотеза о перспективности использования ингаляторов, содержащих комбинации нескольких классов препаратов длительного бронхорасширяющего действия (ДДБА + ДДАМ ультрадлительного действия) для упрощения, насколько это возможно, схем лечения. Другим подходом стало создание молекулы-димера,

в которой присутствуют оба фармакологических эффекта (такие препараты, как бронхолитики двойного действия МЗ-антагонист + бета-2-агонист) [3]. Во многих странах уже одобрены к применению для лечения ХОБЛ индакатерола малеат, гликопиррония бромид, аклидиния бромид, флутиказона фуорат/вилантерол и гликопирроний/индакатерол [4].

Развитие антимускариновых бронхолитиков ознаменовалось появлением 24-часового ДДАМ гликопиррония бромид с доставкой через порошковый ингалятор. Эта молекула была зарегистрирована в 1960 г. B.V. Franko и C.D. Lunsford как антихолинэргическое средство, водорастворимое четвертичное производное аммония с молекулярным весом 398,34. Первым показанием для его применения было подавление кислотообразования в желудке [5]. Важным свойством нового средства оказалась его неспособность проникать через гематоэнцефалический барьер, что исключало центральную активность препарата, и вскоре гликопирроний был рекомендован для применения в анестезиологии как внутривенное средство эффективного подавления секреции слюны без серьезных побочных эффектов [6]. Гликопирроний был изучен при внутримышечном, внутривенном и пероральном введении и во всех случаях показал длительный устойчивый антимускариновый эффект. При приеме внутрь начало действия препарата было отсроченным, тогда как при внутримышечном и внутривенном введении – быстрым. Исследователи отмечали, что внутривенное введение гликопиррония не вызывало нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. По своему влиянию на нее гликопирроний оказался безопаснее атропина и превосходил его по силе подавления саливации [8].

Ингаляционная форма гликопиррония бромид, поименованная в клинических исследованиях как NVA237 (Seebri®) Breezhaler® капсулы), была предложена для лечения больных ХОБЛ. В рандомизированном исследовании с двойным слепым плацебо-контролем, неполным блокированным перекрестным открытым сравнением с тиотропием была доказана эффективность и безопасность гликопиррония (идентификатор на сайте ClinicalTrials.gov – NCT00501852). В исследование были включены больные не моложе 40 лет, курившие не менее 10 пачко-лет со стабильной ХОБЛ среднетя-

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

212875/GenMed/A4/02.2014/20000

желого течения с постбронхолитическими значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) не менее 30% и менее 80% от должных значений и отношением ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 0,7. Пациенты получали гликопирроний в дозах 12,5, 25, 50 или 100 мкг, плацебо или 18 мкг тиотропия в течение 7 дней. Исследование завершили 78 пациентов. Средние величины ОФВ₁ к 23–24 часам после приема дозы препарата на 7-й и 1-й дни были выше при всех активных вариантах терапии в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Оптимальной была признана доза 50 мкг. Все дозы гликопиррония и тиотропия переносились хорошо. Было сделано заключение, что гликопирроний при применении 1 раз в сутки эффективен и хорошо переносится в сравнении с плацебо, обеспечивает быструю и устойчивую бронходилатацию в течение 24 часов [9].

При создании новых бронхолитиков длительного и ультрадлительного действия важным компонентом является скорость наступления бронходилатации. Так, результаты интернет-опроса больных ХОБЛ, проведенного в Великобритании, показали, что наиболее проблемным временем суток в отношении самочувствия больных является период после пробуждения в утренние часы и быстрота облегчения состояния для пациентов столь же значима, как и длительность периода хорошего самочувствия [10]. Анализ 1489 случаев ХОБЛ из Европы и США показал, что наличие у больных утренних симптомов (по сравнению с пациентами без них) статистически значимо коррелировало с более высокими баллами в оценке тяжести ХОБЛ ($p < 0,001$), более высокой частотой обострений ($p < 0,001$), более частым ухудшением клинических проявлений заболевания, не потребовавшим обращения за профессиональной медицинской помощью ($p = 0,008$), усугубляло влияние болезни на нормальную дневную активность пациентов ($p = 0,007$), а в популяции работающих пациентов оказывало более выраженное отрицательное влияние на способность к утреннему подъему и готовность к рабочему дню ($p < 0,001$) и ассоциировалось с достоверно большим количеством пропущенных рабочих дней в году ($p < 0,001$). Соответственно улучшение контроля над утренними симптомами болезни может привести к существенному уменьшению тяжести течения ХОБЛ и частоты обострений, а также способствовать повышению дневной активности пациентов, особенно в утренние часы, и более высокой продуктивности на рабочем месте [11].

Экспериментальные исследования показали, что гликопиррония бромид сопоставим с тиотропия бромидом по выраженности и длительности бронходилатации. Однако в эксперименте *in vitro* на полоске трахеи гликопирроний имел более быстрое начало действия (в 3–4,8 раза) в сравнении с тиотропием. Моделирование позволило выдвинуть гипотезу о том, что более быстрое начало действия может быть обусловлено различиями в кинетических параметрах препаратов. Гликопирроний лучше, чем тиотропий, равномерно связывался с мускариновыми рецепторами типа 3 (M3), имел большую кинетическую селективность в отношении M3-рецепторов по сравнению с мускариновыми рецепторами типа 2 (M2) и при этом быстрее разобщался с M2-рецепторами в сравнении с M3-рецепторами, чем можно объяснить его более благоприятный терапевтический индекс [12].

Для клинической практики и понимания врачами течек приложения гликопиррония в лечении ХОБЛ на сегодняшний день наиболее важными представляются результаты трех ключевых рандомизированных клинических исследований III фазы, в полном объеме представленных на сайте www.ClinicalTrials.gov под наименованиями NCT01005901 (GLOW1), NCT00929110 (GLOW2) и NCT01154127 (GLOW3) [13]. Данный сайт позволяет получить информацию обо всех деталях этих международных проектов. Заметим, что при оценке результатов этих и других недавно проведенных исследований у пациентов с ХОБЛ в англоязычной литературе используется термин *trough* (переводится как «корыто», «лохань», «желоб» и не имеет в словарях какого-либо научного значения). Применительно к ОФВ₁ этим термином обозначают показатель, измеренный за 10 минут до окончания периода действия препарата или за 10 минут перед следующей ингаляцией препарата, то есть в течение 23 часов 50 минут после применения бронхолитика с 24-часовым действием. Это значение ОФВ₁ было основным в оценке эффективности гликопиррония. В исследовании GLOW1 изучали эффективность, безопасность и переносимость гликопиррония при лечении больных ХОБЛ среднетяжелого течения. 822 пациента были случайным образом распределены в группы приема в течение 26 недель либо гликопиррония в дозе 50 мкг ($n = 552$), либо плацебо ($n = 270$). ОФВ₁ на 12-й неделе терапии был достоверно выше у пациентов, получавших гликопирроний ($1,408 \pm 0,0105$ л), в сравнении с плацебо ($1,301 \pm 0,0137$ л; различие составило $108,0 \pm 14,8$ мл, $p < 0,001$). ОФВ₁ был достоверно лучше при лечении гликопирронием в сравнении с плацебо в течение всего 24-часового периода в первый день, на 12-й и 26-й неделях исследования, а также на всех других визитах и во всех контрольных временных точках. Параметры шкал индекса транзиторной одышки (Transition Dyspnea Index – TDI) и качества жизни по Респираторному опроснику больницы Святого Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire hospital – SGRQ) статистически значимо улучшались при применении гликопиррония в сравнении с плацебо на 26-й неделе. На фоне терапии гликопирронием достоверно снижался риск развития первого среднетяжелого/тяжелого обострения ХОБЛ на 31% ($p = 0,023$) и сокращалось применение скоропомощных бронхорасширяющих препаратов (так называемых препаратов по потребности) на 0,46 дозы в день ($p = 0,005$). Препарат хорошо переносился и имел приемлемый профиль безопасности при низкой частоте нежелательных явлений со стороны сердца и типичных для антимускариновых средств побочных эффектов [13]. Исследование GLOW2 продолжалось 52 недели. В него было включено 1066 больных ХОБЛ, которые после рандомизации в соотношении 2:1:1 получали либо гликопирроний 50 мкг, либо плацебо, либо открыто тиотропий 18 мкг в течение 52 недель. Исследование закончили 810 пациентов. К 12-й неделе значения ОФВ₁ перед очередной ингаляцией достоверно возросли на 97 мл в группе приема гликопиррония ($p < 0,001$) и на 83 мл в группе терапии тиотропием ($p < 0,001$). У получавших гликопирроний на 26-й неделе достоверно уменьшилась одышка ($p = 0,002$) и улучшилось качество жизни ($p < 0,001$), риск среднетяже-

лых обострений ХОБЛ снизился на 34% ($p = 0,001$) в сравнении с плацебо. Все различия между группами приема гликопиррония и плацебо-контролем и группой приема тиотропия и плацебо-контролем достигли уровня статистической значимости и были сопоставимы по всем критериям исхода. Профиль безопасности терапии в разных группах был сходным [14]. Объединенный анализ данных обоих исследований – GLOW1 и GLOW2 показал, что время до первого умеренного или тяжелого обострения достоверно увеличилось при применении гликопиррония в сравнении с плацебо через 26 и 52 недели терапии на 36 и 33% соответственно ($p < 0,001$). Гликопирроний в сравнении с плацебо обеспечивал статистически значимое и более выраженное облегчение одышки, улучшение состояния здоровья и уменьшал частоту применения препаратов по потребности. Гликопирроний продемонстрировал высокий профиль безопасности и хорошо переносился больными. Был сделан вывод, что ингаляция гликопиррония в дозе 50 мкг один 1 в сутки обеспечивает быстрое расширение бронхов после первой дозы и сохранение полученного эффекта в течение 24 часов, а также уменьшает риск обострений в сравнении с плацебо, при этом демонстрирует как минимум равную с тиотропием эффективность, но эффект наступает достоверно раньше [15, 16].

Исследование GLOW3 было посвящено влиянию ингаляций гликопиррония бромида 1 раз в день на переносимость физической нагрузки 108 больными ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. После 14-дневного вводного периода «отмытки» пациенты были рандомизированы на получение 1 раз в день в течение 3 недель либо 50 мкг гликопиррония, либо плацебо. Исследование завершилось 95 пациентами. На 21-й день различие в продолжительности выполнения физической нагрузки между получавшими гликопирроний и плацебо составило 21% ($p < 0,001$); эффект был достоверным начиная с первого дня. Динамическая инспираторная емкость и минимальное значение $ОФВ_1$ перед применением бронходилататора, показатели одышки (шкала Борга и индекс TDI) также статистически и клинически значимо улучшились начиная с первого дня лечения, положительный эффект нарастал со временем и сохранялся до конца исследования. Таким образом, гликопирроний приводил к устойчивому снижению легочной гиперинфляции и улучшению переносимости физической нагрузки [17].

В связи с наличием нескольких бронходилататоров длительного действия и появлением новых препаратов клиницисты оказались перед сложной проблемой выбора оптимального бронхолитика для больных ХОБЛ. Сопоставление этих лекарственных средств пока ограничено обзорами и метаанализами. Сравнительная оценка индакатерола в дозах 75/150/300 мкг 1 раз в день, гликопиррония бромида 50 мкг, тиотропия бромида 18 мкг или 5 мкг 1 раз в день, салметерола 50 мкг 2 раза в день, формотерола 2 раза в день и плацебо при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения была проведена с помощью комбинированного Байесовского метаанализа 40 рандомизированных клинических исследований. Согласно влиянию на динамику $ОФВ_1$ и параметрам шкалы качества жизни SGRQ, наиболее эффективными бронхолитиками являются индакатерол, гликопирроний и тиотропий [18]. В систематическом обзоре клинических иссле-

дований аклидиния (400 мкг 2 раза в день), гликопиррония (50 мкг 1 раз в день) и тиотропия (18 мкг 1 раз в день или 5 мкг 1 раз в день) у больных ХОБЛ среднетяжелого течения было показано, что эти три антимускариновых бронхолитика сопоставимы по своему влиянию на функцию внешнего дыхания, качество жизни и выраженность одышки [19]. В литературе нам не встретилось прямых сравнений трех и более препаратов в одном исследовании.

Наличие бронхолитиков разных классов и противовоспалительных агентов обеспечивает возможность для комбинированных вариантов терапии ХОБЛ, среди которых наиболее изучены комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бета-2-адреномиметиков длительного действия. Если применение ИГКС при фенотипе «ХОБЛ – бронхиальная астма» сомнений не вызывает, то при других фенотипах ХОБЛ выбор данной терапевтической стратегии требует взвешенного подхода, особенно по мере накопления информации о возможном развитии пневмонии на фоне такой терапии. В этой связи показателен анализ, проведенный в Канаде, где была сформирована когорта из 163 514 пациентов, среди которых в течение 5,4 года наблюдения у 20 344 человек развилась тяжелая пневмония (заболеваемость 2,4/100/год). Применение ИГКС приводило к увеличению частоты развития серьезной пневмонии на 69%. Риск был устойчивым при длительном применении и снижался после прекращения применения ИГКС, исчезая только спустя 6 месяцев после отмены препаратов (отношение рисков (ОР) 1,08; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,17). Риск развития серьезной пневмонии был выше при применении флутиказона (ОР 2,01), увеличении суточной дозы, но был существенно ниже при применении будесонида (ОР 1,17). Авторы отметили, что результаты этого метаанализа согласуются с данными недавних рандомизированных исследований [20]. В клиническом исследовании INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing of Exacerbations) при сравнении эффективности комбинации салметерол/флутиказона пропионат 50/500 мкг 2 раза в день и тиотропия 18 мкг 1 раз в день применение ИГКС сопровождалось достоверным учащением развития пневмонии, при этом частота ежегодных обострений составляла 1,28 для салметерола/флутиказона и 1,32 для тиотропия (ОР 0,967; 95% ДИ 0,836–1,119; $p = 0,656$) [21]. Наши наблюдения за 191 больным ХОБЛ тяжелого течения выявили неоднозначность ежегодных изменений $ОФВ_1$ под влиянием терапии ИГКС на разных сроках наблюдения. Средние значения $ОФВ_1$ достоверно различались и были лучше при применении ИГКС только на 1-м и 3-м годах наблюдения, тогда как на 5-м и 7-м годах наблюдения динамика была не в пользу применения ИГКС [22]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые при применении комбинаций ИГКС и ДДБА, необходимость дальнейшей оптимизации комбинированной терапии очевидна. Появление агонистов бета-2-адренорецепторов и антимускариновых средств ультрадлительного действия открыло дорогу к сочетанному применению этих средств в качестве поддерживающей терапии для повышения эффективности лечения и улучшения комплаентности [23].

Одним из вариантов комбинации агониста бета-2-адренорецепторов и М-холиноблокатора ультрадли-

тельного действия стала фиксированная комбинация индакатерола и гликопиррония (QVA149). В исследовании BEACON оценили эффективность применения QVA149 – комбинации фиксированных доз двух бронхолитиков длительного действия бета-2-агониста индакатерола и мускаринового антагониста гликопиррония – у больных ХОБЛ в сравнении со свободным одновременным применением индакатерола и гликопиррония (IND + GLY). Это было многоцентровое двойное слепое проведенное в параллельных группах рандомизированное клиническое исследование больных ХОБЛ со стадиями II и III в соответствии с рекомендациями глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2010). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали либо фиксированную комбинацию «110 мкг индакатерола / 50 мкг гликопиррония», либо свободную комбинацию индакатерола 150 мкг и гликопиррония 50 мкг через устройство Breezhaler® в течение 4 недель. Из 193 рандомизированных больных исследование закончили 187 (96,9%). Минимальные значения ОФВ₁ перед применением бронходилататора к 4-й неделе терапии препаратами QVA149 и IND + GLY равнялись $1,46 \pm 0,02$ л и $1,46 \pm 0,18$ л соответственно. Показатели площади под кривой ОФВ₁ (ОФВ₁ AUC₀₋₄) в первый день и через 4 недели были сходными между двумя группами лечения. В обеих группах произошло сходное снижение баллов, отражавших выраженность симптомов, и частоты применения короткодействующих бронходилататоров в течение четырехнедельного периода. 25,6% больных, получавших QVA149, и 25,2% пациентов в группе приема IND + GLY имели нежелательные явления, большинство из которых были выражены слабо или умеренно. В течение исследования и 30 дней после его завершения летальных исходов не отмечено. Исследование BEACON показало, что применение один раз в день фиксированной комбинации QVA149 и раздельное применение каждого из монокомпонентов обеспечивали сходные профили эффективности и безопасности при лечении больных ХОБЛ [24].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом с активным контролем исследовании SHINE изучали эффективность и безопасность двойного бронхолитика QVA149 в течение 26 недель в сравнении с его монокомпонентами индакатеролом и гликопирронием, а также с тиотропием и плацебо у больных ХОБЛ среднетяжелого течения. 2144 пациента были рандомизированы в соотношении 2:2:2:2:1 на получение 1 раз в день QVA149 110/50 мкг, индакатерола 150 мкг, гликопиррония 50 мкг, тиотропия 18 мкг (в открытом режиме) или плацебо. На 26-й неделе отмечено достоверное увеличение ОФВ₁ к 23 часам 50 минутам после последней дозы QVA149 ($p < 0,001$) в сравнении с таковым в группах приема индакатерола и гликопиррония, тиотропия и плацебо. Этот положительный эффект сохранялся в течение всех 26 недель. QVA149 на 26-й неделе достоверно уменьшал одышку и улучшал состояние здоровья в сравнении с плацебо и тиотропием. Все варианты лечения хорошо переносились. Двойной бронхолитик при применении 1 раз в день показал свое преимущество и положительное влияние на клинически значимые исходы в сравнении с плацебо, а также оказался

лучше, чем монокомпонентный бронхолитик, продемонстрировав сходные с плацебо переносимость и профиль безопасности, что подтвердило концепцию применения фиксированной комбинации ДДМА/ДДБА для лечения ХОБЛ [25].

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого с перекрестным дизайном исследования BLAZE с тремя периодами изучали эффект QVA149 (фиксированной комбинации индакатерола и гликопиррония) на одышку, выраженность которой оценивали больные с ХОБЛ среднетяжелого течения. 247 пациентов 1 раз в день получали QVA149 110/50 мкг, плацебо или 18 мкг тиотропия. Спустя 6 недель общее количество баллов по шкале TDI было достоверно выше при применении QVA149, чем в группах приема плацебо и тиотропия. QVA149 обеспечивал достоверное улучшение функции внешнего дыхания с большими значениями площади под кривой ОФВ₁ в течение 0–4 часов после ингаляции в сравнении с плацебо и тиотропием в первый день и 6 недель спустя (все $p < 0,001$). Кратность приема препаратов по потребности была достоверно ниже на фоне терапии QVA149 в сравнении с плацебо ($p < 0,001$) и тиотропием ($p = 0,002$). Все режимы лечения хорошо переносились. Эти преимущества сопровождались улучшением других симптомов и уменьшением применения короткодействующих бронходилататоров [26].

Еще в одном многоцентровом двойном слепом исследовании ILLUMINATE у 523 больных ХОБЛ со стадиями II и III по GOLD без обострений в течение предыдущего года сравнивали два режима терапии при их применении в течение 26 недель: QVA149 1 раз в день и сальметерол/флутиказон (С/Ф) 50/500 2 раза в день. К концу исследования площадь под кривой ОФВ₁ (AUC₀₋₁₂) была достоверно больше у получавших QVA149, чем в группе приема С/Ф. Частота нежелательных явлений (включая обострения ХОБЛ) составляла 55,4% в группе терапии QVA149 и 60,2% – в группе больных, получавших С/Ф. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах была сходной (5 и 5,3% соответственно), наиболее частым серьезным нежелательным явлением было ухудшение течения ХОБЛ (0,4 и 1,1% соответственно). Исследование позволило сделать вывод, что QVA149 обеспечивает у больных ХОБЛ достоверное, устойчивое и клинически значимое улучшение функции легких в сравнении с С/Ф, при этом демонстрируя значительное преимущество в отношении степени влияния на симптомы заболевания. Эти результаты позволяют рассматривать двойной бронхолитик длительного действия как препарат выбора при ХОБЛ с наличием симптомов, но без обострений [27].

Таким образом, сегодня на момент написания данного обзора становится очевидным, что мы вышли на рубеж новых подходов к терапии ХОБЛ в зависимости от тяжести течения, частоты обострений и фенотипа заболевания. М-холинолитические препараты будут находить показания к применению при всех вариантах ХОБЛ в сочетании с другими препаратами. Логично предположить, что больные будут отдавать предпочтение препаратам с быстрым началом действия. Комбинация длительно действующего бронхолитика (или двух бронхолитиков) с ИГКС займет твердую позицию в стратегии лечения больных с фенотипом «ХОБЛ – бронхиальная астма» и больных с ХОБЛ

тяжелого и крайне тяжелого течения с признаками бронхиальной гиперреактивности и/или с относительной эозинофилией мокроты. Такое сочетание и сейчас имеет преимущество в подгруппах больных, у которых обострения ХОБЛ требуют применения системных глюкокортикостероидов. Комбинация двух длительно действующих бронхолитиков с быстрым началом бронходилатации может рассматриваться как постоянная терапия ХОБЛ вне обострений, а также при обострениях, требующих применения антибактериальных средств, особенно если ХОБЛ сопровождается развитием бронхоэктазов. 

Литература

1. World Health Organization. World Health Statistics 2008. Geneva, World Health Organization Press, 2008 // www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
3. Cazzola M., Matera M.G. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 155. № 3. P. 291–299.
4. Meyer K.C. COPD 2013: an update on treatment and newly approved medications for pharmacists // *J. Am. Pharm. Assoc.* (2003). 2013. Vol. 53. № 6. P. e219–e229.
5. Sun D.C. Comparative study on the effect of glycopyrrolate and propantheline on basal gastric secretion // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1962. Vol. 99. P. 153–157.
6. Wyant G.M., Kao E. Glycopyrrolate methobromide. 1. Effect on salivary secretion // *Can. Anaesth. Soc. J.* 1974. Vol. 21. № 2. P. 230–241.
7. Mirakhur R.K., Dundee J.W., Jones C.J. Evaluation of the anticholinergic actions of glycopyrronium bromide // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1978. Vol. 5. № 1. P. 77–84.
8. Mirakhur R.K., Clarke R.S., Elliott J., Dundee J.W. Atropine and glycopyrronium premedication. A comparison of the effects on cardiac rate and rhythm during induction of anaesthesia // *Anaesthesia*. 1978. Vol. 33. № 10. P. 906–912.
9. Verkindre C., Fukuchi Y., Flémale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 10. P. 1482–1489.
10. Partridge M.R., Karlsson N., Small I.R. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 8. P. 2043–2048.
11. Roche N., Small M., Broomfield S. et al. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes // *COPD*. 2013. Vol. 10. № 6. P. 679–686.
12. Sykes D.A., Dowling M.R., Leighton-Davies J. et al. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 343. № 2. P. 520–528.
13. D'Urzo A., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial // *Respir. Res.* 2011. Vol. 12. P. 156.
14. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40. № 5. P. 1106–1114.
15. D'Urzo A., Kerwin E., Overend T. et al. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Nov 19. [Epub ahead of print].
16. Carter N.J. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // *Drugs*. 2013. Vol. 73. № 7. P. 741–753.
17. Beeh K.M., Singh D., Di Scala L., Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 503–513.
18. Cope S., Donohue J.F., Jansen J.P. et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis // *Respir. Res.* 2013. Vol. 14. P. 100.
19. Karabis A., Lindner L., Mocarski M. et al. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 405–423.
20. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // *Thorax*. 2013. Vol. 68. № 11. P. 1029–1036.
21. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 1. P. 19–26.
22. Шмелев Е.И., Визель И.Ю., Визель А.А. Изменение параметров спирометрии форсированного выдоха у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. № 8. С. 50–56.
23. Schachter E.N. Indacaterol/glycopyrronium bromide fixed-dose combination for the treatment of COPD // *Drugs Today (Barc.)*. 2013. Vol. 49. № 7. P. 437–446.
24. Dahl R., Jadayel D., Alagappan V.K. et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 501–508.
25. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. № 6. P. 1484–1494.
26. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study // *Eur. Respir. J.* 2013 Oct 31. [Epub ahead of print].
27. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. № 1. P. 51–60.



III Российский мастер-класс с международным участием

СОВРЕМЕННАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РИНОХИРУРГИЯ

2–5 апреля 2014

ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ (Волынская)
Москва, ул. Староволынская, 10

Руководитель мастер-класса

А.С. Лопатин, д.м.н., профессор, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов

Почетные гости:

профессор Метин Онерчи (Анкара, Турция), профессор Даниэль Симмен (Цюрих, Швейцария)

В программе мастер-класса: лекции по фундаментальным вопросам внутриносовой хирургии, использование эндоскопической техники в ринопластике при тяжелых носовых кровотечениях, обонятельной дисфункции, эндоскопические внутриносовые вмешательства на слуховой трубе, а также при различных новообразованиях основания черепа и носоглотки. Показ в режиме реального времени с использованием интраоперационной навигации операций на слезных путях, на основании черепа по поводу назальной ликвореи и многое другое.

Приглашаются оториноларингологи

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.rhinology.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ



Научно-практическая конференция СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: общие пути и клинические перекрестки

9 апреля 2014

С 9.00 до 17.00

Центральный Дом Ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, 16

Руководители: **А.И. Мартынов**, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ; **А.М. Мкртумян**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

В программе конференции: сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет как острейшая социальная проблема мира, гормональная регуляция сосудистой системы, роль хронической гипергликемии в развитии кардиоваскулярных осложнений, дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа, сахарный диабет и острый коронарный синдром, липотоксичность и глюкозотоксичность, нарушение системы «ренин – ангиотензин» в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

Приглашаются эндокринологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Некоторые особенности одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой

С.Ю. Чикина, к.м.н.; Н.В. Трушенко; А.Г. Чучалин, проф.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Одышка – это субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, которое может иметь разную качественную окраску и интенсивность. Одышка формируется в результате сложного взаимодействия патофизиологических механизмов с психологическими и социальными факторами [1], что лежит в основе разнообразия дыхательных ощущений. В клинической практике достаточно распространена количественная оценка одышки, но далеко не всегда используется качественная оценка.

Количественные и качественные характеристики одышки во многом определяются особенностями психологического состояния больного, порогом его чувствительности, а также многочисленными социальными факторами [1]. Тем не менее установлена четкая взаимосвязь между словесными характеристиками одышки и патофизиологическими механизмами, приводящими к ее возникновению. Эта взаимосвязь впервые была описана P.M. Simon и соавт. [2] и нашла отражение в так называемом языке одышки, позволяющем качественно оценить ее и установить ведущий патофизиологический механизм, вызвавший это ощущение у пациента. Язык одышки широко изучается в мире у больных с различными заболеваниями бронхо-легочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), интерстициальные заболевания легких), хронической сердечной недостаточностью [3–7].

Сегодня европейские исследователи выделяют как минимум три основные качественные категории одышки: чувство нехватки воздуха, усилие при дыхании и стеснение в груди [8]. В основе такого разделения лежат различия в афферентных источниках,

участвующих в формировании подобных ощущений. Чувство нехватки воздуха возникает при раздражении хеморецепторов и последующем усилении стимулирующей активности продолговатого мозга, то есть при дисбалансе между активацией хеморецепторов и уровнем вентиляции [9]. Это ощущения нехватки воздуха, желания вдохнуть больше, необходимости больше дышать, а также недостаточности вдоха (характеристики «не могу вдохнуть достаточно воздуха», «не могу вдохнуть полной грудью»). Чувство нехватки воздуха прямо коррелирует с вегетативной регуляцией дыхания (двигательной активностью ствола мозга) и находится в обратной зависимости от легочной вентиляции.

Необходимость прилагать дополнительное усилие при дыхании и ощущение тяжелого дыхания возникают при раздражении механорецепторов дыхательных мышц, усилении импульсации к мышцам из двигательных зон коры головного мозга либо при сочетании этих механизмов [9]. Такое состояние возникает при повышении сопротивления вдоху или развитии слабости дыхательной мускулатуры. К этой группе качественных характеристик одышки относятся описания «нужно прилагать усилие, чтобы дышать», «мое дыхание требует усилия». Аналогичные ощущения возникают у здорового человека при глубоком дыхании (гиперпноэ) [8].

Описание одышки как стеснения в грудной клетке характеризует бронхоконстрикцию и является ранним симптомом БА [2, 8, 10].

В отличие от лабораторно-экспериментальных условий, когда каждый провоцирующий стимул четко контролируется, в жизни у пациентов с одышкой, как правило, сочетаются несколько патофизиологи-

ческих механизмов. Так, одной из причин одышки у больных БА является бронхоспазм в результате стимуляции ирритантных рецепторов [11]. В отличие от них при ХОБЛ в патогенезе одышки помимо обструкции важную роль играет динамическая гиперинфляция, вызывающая дисбаланс между инспираторным усилием и достигаемым уровнем вентиляции, возрастание инспираторного усилия, изменение положения диафрагмы, дисфункцию дыхательных мышц [12, 13]. Эти различия находят отражение и в словесных характеристиках одышки. Характеристики «не хватает воздуха», «не могу вдохнуть достаточно воздуха» более специфичны для ХОБЛ, чем для БА [12]. Напротив, при БА чаще встречаются ощущения стеснения и заложенности в грудной клетке, усилия при дыхании [4, 12, 14].

Таким образом, описания одышки могут различаться даже среди больных со сходными заболеваниями. Тщательный анализ языка одышки может служить дополнительным инструментом при проведении дифференциального диагноза, оценке тяжести заболевания и выявлении превалирующих патофизиологических механизмов вентиляционных нарушений у больных.

Целью настоящего исследования стало изучение словесных характеристик одышки у пациентов с БА и ХОБЛ.

Материал и методы

В одноцентровом поперечном исследовании участвовали амбулаторные и госпитализированные в стационар больные с обострением БА или ХОБЛ. Диагноз и степень тяжести этих заболеваний были установлены в соответствии с клиническими рекомендациями GOLD [15] и GINA [16]. Учитывая нередкое сочетание БА с гипервентиляционным синдромом (ГВС), мы включили в исследование пациентов с ГВС без соматических причин одышки. Диагноз ГВС основывался на характерных жалобах больных на одышку по типу невозможности сделать полный вдох, сопровождающуюся зевотой, головокружением, сердцебиением, потемнением в глазах, чувством онемения и парестезией пальцев рук либо судорожным сокращением мышц кистей рук при отсутствии связи одышки с физической нагрузкой, воздействием аллергенов и поллютантов, респираторной инфекцией, при отсутствии в анамнезе атопических заболеваний и профессиональных воздействий и при стаже курения менее 10 пачко-лет [17–21].

В исследовании участвовали 63 пациента: 27 больных ХОБЛ, 29 пациентов с БА и 7 – с ГВС. Распределение пациентов по стадиям и степени тяжести заболеваний представлено в табл. 1.

Больные ХОБЛ были достоверно старше и имели больший стаж курения, чем пациенты двух других групп. В группе ХОБЛ преобладали мужчины. Среди больных БА и ГВС соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым. Лица с высшим образованием преобладали в группе БА, в остальных группах доля больных с высшим и средним образованием была сходной (табл. 2).

Больные ХОБЛ имели тяжелую бронхиальную обструкцию, статическую гиперинфляцию легких и умеренное снижение диффузионной способности легких. У больных БА была легкая бронхиальная об-

струкция с менее выраженной, чем при ХОБЛ, гиперинфляцией легких и нормальной легочной диффузией. Пациенты с ГВС не имели нарушений легочной вентиляции (табл. 2).

Критерии исключения из исследования

Из группы БА исключались больные со стажем курения более 10 пачко-лет и с профессиональным воздействием токсических дымов и газов. Из группы ХОБЛ исключались больные с атопией и анамнезом БА. Исключались пациенты с другими легочными (пневмония, интерстициальные заболевания легких, тромбоэмболия легочной артерии, рак легкого, редкие болезни легких) и внелегочными (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, анемия, нервно-мышечная патология, декомпенсация сахарного диабета (кетацидоз), напряженный асцит) причинами одышки. Из группы ГВС исключались больные с клинико-функциональными признаками сердечно-сосудистой, респираторной и нервно-мышечной патологии, атопией, с профессиональными воздействиями, стажем курения более 10 пачко-лет.

Вопросники

Язык одышки. Для оценки языка одышки мы использовали перечень описаний одышки, составленный Р.М. Simon и соавт. [2] и переведенный на русский язык двумя профессиональными переводчиками совместно с врачом, владеющим английским языком. В итоге был сформирован вопросник из 16 описаний одышки (табл. 3). Больных просили выбрать не более трех описаний, наиболее точно соответствовавших их ощущениям одышки.

Интенсивность одышки оценивали по шкале MRC (Medical Research Council).

Шкала HADS. Учитывая весомый вклад аффективного компонента в формирование ощущения одышки, мы оценивали эмоциональный статус больных по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), предназначенной для скринингового выявления тревожности и депрессии у пациентов соматического стационара [22]. Шкала HADS состоит из подшкал А (тревожность) и D (депрессия). Сумма баллов 8–10 в каждой подшкале свидетельствует о субклинической тревожности/депрессии, более 11 баллов – о клинически значимой тревожности/депрессии.

Наймигенский вопросник. Клинические проявления ГВС оценивали в баллах с помощью Наймигенского вопросника [23]. Сумма баллов более 23 соответствовала диагнозу ГВС.

Функциональные исследования

Спирометрию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [24] на бодиплетизмографе MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия). Анализировали следующие параметры: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ), диффузионную способность легких по окиси углерода (DL_{CO}), которые выражались в процентах от должных величин, 

рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали [25]. Бронходилатационный тест выполняли с ингаляцией 400 мкг вентолина через дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером, постбронходилатационные значения показателей бронхиальной проходимости оценивали через 20 минут при повторной спирометрии.

Во всех этих тестах получали три сопоставимые попытки с разницей $\leq 5\%$ и анализировали лучшую из них.

Исследование силы и выносливости дыхательных мышц. Силу дыхательных мышц оценивали по дав-

лению, создаваемому волевым усилием пациента. Измеряли максимальное инспираторное ($PI_{\max}$) и экспираторное ($PE_{\max}$) давление в ротовой полости в течение коротких (по несколько секунд) форсированных инспираторных и экспираторных маневров на оборудовании MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия). Инспираторное давление оценивали на уровне ООЛ, экспираторное – на уровне ОЕЛ. Получали 5 сопоставимых попыток с разницей не более 20%, в анализ включали лучшую. Нормальными значениями считали показатели силы более 75% от должных величин.

Таблица 1. Распределение больных по стадиям и степени тяжести заболеваний

Заболевание	Стадии по GOLD			
	I	II	III	IV
ХОБЛ (n = 27)	0	13 (48,2%)	7 (25,9%)	7 (25,9%)
БА (n = 29)	Степень тяжести по GINA			
	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Среднетяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая
	4 (13,8%)	7 (24,1%)	18 (62,1%)	0

Примечание. В скобках указан процент от общего числа больных с данным заболеванием.

Таблица 2. Демографические и функциональные показатели больных, включенных в исследование

Показатель	ХОБЛ (n = 27)	БА (n = 29)	ГВС (n = 7)
Средний возраст, годы	64,7 ± 6,15	46,5 ± 17,36*	43,43 ± 21,16**
Мужчины / женщины, %	81/19	52/48	42/58
Стаж курения (пачко-лет)	45,14 ± 5,35	1,58 ± 8,05*	2,71 ± 3,54**
Образование (высшее / среднее), %	50 / 50	69 / 31	40 / 60
ОФВ ₁ , л	1,35 ± 0,64	2,35 ± 0,95*	3,13 ± 0,9
ОФВ ₁ , % должн.	46,75 ± 21,64	76,33 ± 21,98*	112,48 ± 17,23***
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	44,46 ± 13,99	66,18 ± 14,16*	77,34 ± 10,06
dОФВ ₁ , л	0,17 ± 0,16	0,44 ± 0,28*	0,08 ± 0,08
dОФВ ₁ , %	12,98 ± 10,13	19,17 ± 11,73	4,33 ± 4,53
ОЕЛ, л	8,3 ± 1,69	7,26 ± 1,45*	6,65 ± 1,25
ОЕЛ, % должн.	131,1 ± 20,97	128,01 ± 13,0	123,8 ± 4,99
ООЛ, л	4,87 ± 1,25	3,15 ± 0,97*	2,56 ± 0,48
ООЛ, % должн.	210,92 ± 54,76	164,84 ± 39,01*	138,7 ± 20,52
ФОЕ, л	5,79 ± 1,48	4,19 ± 1,17*	4,24 ± 0,82
ФОЕ, % должн.	168,36 ± 41,78	138,51 ± 26,53*	146,03 ± 9,12
DL _{CO} , мл/мин/мм рт. ст.	15,11 ± 6,03	25,91 ± 7,91*	19,9 ± 2,98
DL _{CO} , % должн.	57,24 ± 22,87	94,75 ± 10,81*	79,55 ± 9,03
СДЛА, мм рт. ст.	36,53 ± 8,95	Нет данных	26,5 ± 14,8
ФВ, %	63,51 ± 5,70	Нет данных	60,5 ± 10,6
PaO ₂ , мм рт. ст.	59,8 ± 4,7	82,7 ± 14,1*	93,4 ± 4,1**
PaCO ₂ , мм рт. ст.	45,6 ± 7,7	34,4 ± 4,0*	37,3 ± 5,1**
HADS-A, баллы	7 (5–9)	7 (3–8)	9 (4–11)
HADS-D, баллы	7 (5–9)	5 (3–9)	8 (2–8)
Наймигенский вопросник, баллы	17 (10–23)	14,5 (8–25)	21 (15–32)

* p < 0,05 для групп ХОБЛ и БА.

** p < 0,05 для групп ХОБЛ и ГВС.

*** p < 0,05 для групп БА и ГВС.

Исследование толерантности к физической нагрузке. Для определения переносимости физических нагрузок проводили тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [26]. Тест проводили в закрытом коридоре длиной 23,8 м. Перед началом и по окончании ходьбы измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию артериальной крови (SpO_2) пульсоксиметром Onyx 9500 (Nonin, США) и выраженность одышки по шкале Борга. Каждого пациента тестировали однократно. Показателем физической толерантности служило расстояние, пройденное пациентом за 6 минут. Должные величины этого расстояния (6-МР) рассчитывали с учетом возраста, пола, роста и веса [27]. Десатурацией на фоне нагрузки считали снижение SpO_2 более чем на 4%. Эхокардиографию (ЭХО-КГ) проводили на аппарате Logic-S6 (General Electric, USA). Оценивали размеры правых и левых отделов сердца, внутрисердечную гемодинамику, состояние клапанного аппарата сердца, региональную сократимость левого желудочка и давление в легочной артерии (ДЛА). Систолическое ДЛА рассчитывали по максимальной скорости трикуспидальной регургитации, используя формулу Бернулли. Нормальным считали систолическое ДЛА не более 30 мм рт. ст. [28].

Капнография + проба с произвольной гипервентиляцией (ППГВ). Всем пациентам с БА и больным с жалобами, похожими на ГВС, проводили капнографию на ультразвуковом капнометре КП-01 «Еламед». За сутки до исследования больные прекращали принимать препараты, влияющие на дыхание, в том числе психотропные, бета-блокаторы, противокашлевые и дыхательные аналептики. Исследование проводили в состоянии покоя. Исходную капнограмму регистрировали в течение 2 минут, при этом оценивали показатель полезного цикла (отношение длительности вдоха к длительности выдоха; значение более 1 указывает на вероятный гипервентиляционный синдром), тип вентиляции в зависимости от парциального давления CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха ($P_{ET}CO_2$); при $P_{ET}CO_2$ менее 32 мм рт. ст. тип вентиляции определяли как гипокапнический. Затем проводили ППГВ: пациента просили дышать максимально глубоко и часто (приблизительно 30 дыханий в минуту) в течение минуты и затем спокойно в течение 3 минут, при этом оценивали:

- ✓ длительность восстановительного периода (восстановления концентрации CO_2 в альвеолярной порции выдыхаемого воздуха ($PACO_2$) до исходного уровня; в норме менее 3 минут);
- ✓ индикатор ГВС (отношение $PACO_2$ в восстановительном периоде к исходному значению, выраженное в процентах; величина менее 66% типична для ГВС);
- ✓ коэффициент исходного уровня $PACO_2$ (отношение исходного $PACO_2$ к $PACO_2$ на 3-й минуте восстановительного периода; значение более 1,5 типично для ГВС).

Заключение о капнографических признаках ГВС делали при наличии характерных изменений хотя бы одного из расчетных показателей в сочетании с увеличением восстановительного периода [29].

Газовый анализ артериальной крови выполняли на приборе Siemens Rapidlab 348, образец крови по-

лучали при пункции лучевой артерии иглой, соединенной с герметичным гепаринизированным шприцем. Гипокапнемией считали снижение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) менее 35 мм рт. ст.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StatSoft 6.0. Непрерывные показатели представляли в виде среднего $\pm$ среднее квадратичное отклонение, дискретные и категориальные в виде медианы и интерквартильного разброса.

Непрерывные показатели сравнивали по t-критерию Стьюдента, бинарные – по таблице сопряженности частот (2×2) с использованием двустороннего критерия Фишера. Дискретные показатели сравнивали методом Манна – Уитни. Парные выборки сравнивали в тесте Вилкоксона. Достоверными считались различия между группами при $p < 0,05$.

При корреляционном анализе использовали метод Спирмена.

Результаты

Физическая толерантность и сила дыхательных мышц оценена у 14 больных ХОБЛ. Среднее 6-МР составило $419,5 \pm 77,5$ м. На фоне физической нагрузки (6-МТ) SpO_2 изменилась с 94 (92–95) до 92% (88–96) ($p = 0,015$), ЧСС с 90 (81–95) до 104 уд/мин (90–113) ($p = 0,007$), одышка по шкале Борга с 1 (0–2) до 4 баллов (4–5) ($p = 0,00087$). Снижение SpO_2 на фоне нагрузки более чем на 4% отмечалось у 2 больных, в среднем в группе ХОБЛ SpO_2 снижалась на 1% (0–3).

Сила инспираторных мышц у больных ХОБЛ была снижена до 6,69 кПа (5,98–8,13) (64% (58–79) от должной величины), сила экспираторных мышц составила 10,54 кПа (9,25–12,67) (78% (72–98) от должной величины).

Среди больных с подтвержденным диагнозом БА у 5 (17,2%) выявлены симптомы ГВС. Эти пациенты не отличались от остальных больных БА по возрасту ($46,5 \pm 17,4$ года у больных БА без ГВС (так на-

Таблица 3. Язык одышки

1	Не могу полностью вдохнуть
2	Приходится прилагать усилие, чтобы дышать
3	Чувствую удушье
4	Не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше
5	Тяжело дышу
6	Не могу глубоко вдохнуть
7	Моя грудь стеснена, сдавлена снаружи
8	Выдыхаюсь
9	Приходится глубже дышать
10	Перехватывает дыхание
11	Хватаю воздух ртом
12	Дышу чаще, чем обычно
13	Поверхностное дыхание
14	Задыхаюсь
15	Не получается до конца выдохнуть
16	Сосредоточиваюсь на дыхании

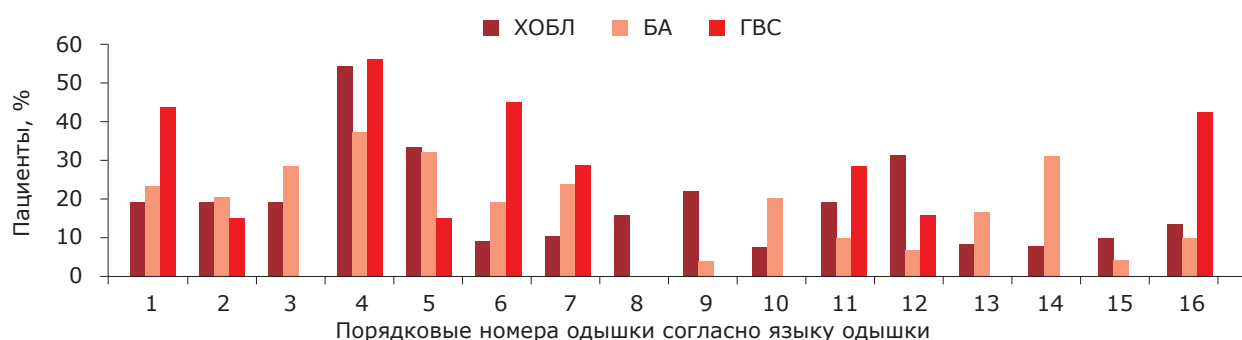


Рис. 1. Частота встречаемости различных описаний одышки у больных ХОБЛ, БА и ГВС

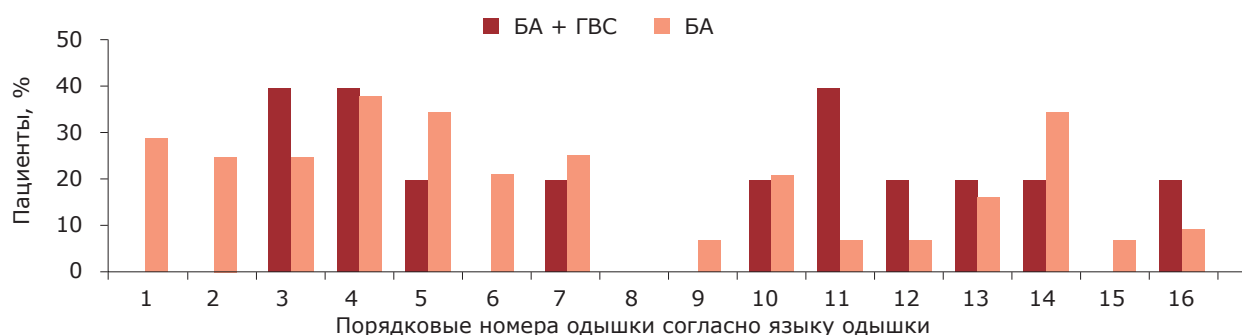


Рис. 2. Частота встречаемости различных описаний одышки у пациентов с чистой БА и с сочетанием БА и ГВС

зываемой чистой БА) и $48,2 \pm 13,5$ года у больных с БА + ГВС), стажу курения ($1,6 \pm 3,4$ и $2,0 \pm 4,5$ пачко-лет соответственно) и легочным функциональным показателям ($ОФВ_1$ $2,35 \pm 0,95$ и $2,08 \pm 0,62$ л, $ФЖЕЛ$ $3,65 \pm 1,18$ и $3,36 \pm 0,84$ л соответственно). **Язык одышки.** Каждое описание из созданного нами языка одышки было использовано хотя бы одним пациентом (рис. 1). Во всех группах пациенты обычно выбирали описание «не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше» (55,6% больных ХОБЛ, 38% больных БА и 57,1% больных ГВС).

Помимо этого больные ХОБЛ чаще использовали такие характеристики одышки, как «выдыхаюсь» (14,8% по сравнению с 0% в группах БА и ГВС, $p = 0,048$), «приходится глубже дышать» (22,2% по сравнению с 3,4% в группе БА и 0% в группе ГВС, $p = 0,048$), «дышу чаще, чем обычно» (29,6% по сравнению с 6,9 и 0% соответственно, $p = 0,038$) и «не получается до конца выдохнуть» (11,1% по сравнению с 3,4 и 0% соответственно, $p = 0,34$). Больные БА чаще описывали свою одышку словами «чувствую удушье» (27,6% по сравнению с 18,5% в группе ХОБЛ и 0% в группе ГВС), «перехватывает дыхание» (20,7% по сравнению с 7,4 и 0% соответственно), «поверхностное дыхание» (17,2% по сравнению с 7,4 и 0% соответственно) (различия достоверны во всех случаях) и «задыхаюсь» (31% по сравнению с 7,4% ($p = 0,042$) и 0% ($p = 0,16$) соответственно). Только 1 (4%) больной БА охарактеризовал одышку как экспираторную («не получается до конца выдохнуть»).

Пациенты с ГВС чаще всего выбирали описания «не могу полностью вдохнуть» (42,9% по сравне-

нию с 18,5% в группе ХОБЛ и 24,1% в группе БА), «не могу глубоко вдохнуть» (42,9% по сравнению с 7,4 и 17,2% соответственно), «хватая воздух ртом» (28,6% по сравнению с 18,5 и 10,3% соответственно) и «сосредоточиваюсь на дыхании» (42,9% по сравнению с 14,8 и 10,3% соответственно) (различия достоверны во всех случаях).

Пациенты с сочетанием БА и ГВС наряду с традиционными для БА описаниями одышки часто выбирали такие характеристики, как «хватая воздух ртом» (40% по сравнению с 4,2% пациентов с чистой БА, $p = 0,068$), «дышу чаще, чем обычно» (20% по сравнению с 4,2%, $p = 0,33$) и «сосредоточиваюсь на дыхании» (20% по сравнению с 8,3%, $p = 0,45$) (рис. 2).

Шкала HADS. Нарушения эмоциональной сферы по шкале HADS выявлены в целом у 29 (46%) больных со сходным распределением по группам: у 14 (51,9%) больных ХОБЛ, 14 (48,3%) больных БА и 3 (42,9%) пациентов с ГВС, причем преобладали субклинические варианты тревожности и депрессии. Однако у больных с сочетанием БА и ГВС достоверно чаще выявлялась клинически значимая тревожность по сравнению с больными чистой БА (4 (80%) больных по сравнению с 4 (20,8%) больными соответственно, $p = 0,022$) (рис. 3).

Наймигенский вопросник. Результаты опроса, свидетельствующие о наличии ГВС, в целом получены у 22 (34,9% всех участников) больных с примерно одинаковой долей таких больных в каждой группе (у 6 (22,2%) больных ХОБЛ, 8 (33,3%) больных чистой БА и 3 (42,9%) пациентов с ГВС), кроме больных с сочетанием БА и ГВС, 100% которых имели

суммарный балл более 23 ($p = 0,011$ по сравнению с больными чистой БА).

Капнометрия и ППГВ. Капнометрия выполнена 33 больным (26 больных БА, 7 пациентов с ГВС).

Исходно показатель полезного цикла дыхания ни у кого из пациентов не превысил единицы. Тем не менее у 28 (85%) пациентов исходный тип вентилиции был гипокапническим с P_{EtCO_2} менее 32 мм рт. ст.

ППГВ проведена 32 больным; 1 пациентка из группы БА + ГВС не смогла дышать в режиме гипервентиляции в течение 1 минуты. Результаты ППГВ представлены в табл. 4.

Низкое (менее 66%) значение индикатора ГВС, подтверждающее диагноз ГВС, получено у 3 (42,9%) из 7 больных в группе ГВС; у 1 (20%) из 5 больных с сочетанием БА и ГВС и у 3 (11,5%) из 26 больных в группе чистой БА.

Коэффициент исходного уровня P_{ACO_2} более 1,5, типичный для ГВС, получен у 2 (28,6%) из 7 больных, 1 (20%) из 5 больных и 2 (7,7%) из 26 больных соответственно.

Восстановительный период у всех пациентов превышал норму для здоровых людей (3 минуты) без достоверных различий между группами.

Газовый анализ крови. В целом у больных ХОБЛ отмечалась гипоксемия легкой степени (средний P_{aO_2} $59,8 \pm 4,7$ мм рт. ст.), в остальных группах газовый состав артериальной крови был нормальным (табл. 3).

Гипокапнемия в покое выявлена у 1 (25%) из 4 больных группы ГВС, у 4 (100%) из 4 больных с сочетанием БА и ГВС и 3 (33%) из 9 пациентов с чистой БА.

Следует отметить, что у большинства больных результаты анкетирования по Наймигенскому вопросу, капнометрии и газовому анализу крови были разнонаправленными, однако у всех пациентов с ГВС и БА + ГВС, имевших гипокапнемию, суммарный балл по Наймигенскому вопросу превышал 23, а уровень CO_2 в выдыхаемом воздухе был снижен.

ЭХО-КГ. Данные ЭХО-КГ получены для 21 больного ХОБЛ, 7 больных с ГВС и только для 2 больных с сочетанием БА и ГВС, в связи с чем результаты ЭХО-КГ в последней группе не были проанализированы (табл. 3).

В группе ХОБЛ легочная артериальная гипертензия легкой степени при нормальной сократительной способности левого желудочка выявлена у 15 (71,4%) больных: систолическое ДЛА у 8 больных – от 31 до 40 мм рт. ст., у 7 больных – от 40 до 60 мм рт. ст.

В группе ГВС все показатели функции как правых, так и левых отделов сердца не выходили за пределы нормы.

Корреляционный анализ. Независимо от диагноза в группе больных в целом описание «не могу глубоко вдохнуть» коррелировало с возрастом больных ($r = -0,33$, $p = 0,008$), «мне приходится глубже дышать» – со стажем курения ($r = 0,30$, $p = 0,018$), «поверхностное дыхание» – с уровнем образования ($r = 0,33$, $p = 0,014$).

У больных ХОБЛ частота выбора описания «моя грудь стеснена, сдавлена снаружи» достоверно увеличивалась при нарастании бронхиальной обструкции (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ООЛ), снижении диффузионной способности легких, утяжелении легочной артериальной гипертензии (систолическое ДЛА), десатурации на фоне физической нагрузки, а также коррелировала с уровнем депрессии и тревожности по шкале HADS (табл. 5).

Описание «хватаю воздух ртом» достоверно коррелировало со стадией ХОБЛ, тяжестью бронхиальной обструкции (ОФВ₁, ООЛ) (табл. 5).

Описание «перехватывает дыхание» достоверно коррелировало со степенью бронхиальной обструкции (ОФВ₁/ФЖЕЛ) и гиперинфляции легких (ФОЕ и ООЛ) и с силой дыхательной мускулатуры (PE_{max}) (табл. 5). Ни одно описание одышки не коррелировало с тяжестью одышки по шкале MRC.

В группе больных БА описание «чувствую удушье» достоверно коррелировало с более тяжелым течением заболевания, одышкой по шкале MRC и выраженностью бронхиальной обструкции (ОФВ₁, ФЖЕЛ). Описание «не могу глубоко вдохнуть», напротив, чаще встречалось при меньшей степени бронхиаль-

- Субклиническая тревожность
- Клинически значимая тревожность
- Субклиническая депрессия
- Клинически значимая депрессия

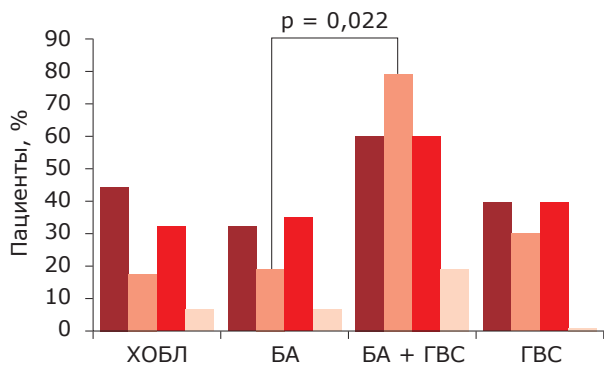


Рис. 3. Частота выявления тревожности и депрессии у больных ХОБЛ, БА и ГВС

Таблица 4. Результаты ППГВ

Показатель	Группа ГВС (n = 7)	ГВС + БА (n = 4)	Чистая БА (n = 21)
Индикатор ГВС, %	66,7 (57,8–83,3)	103,1 (63,9–134,0)	96,6 (78,1–114,0)*
Коэффициент исходного уровня P_{ACO_2}	1,5 (1,2–1,73)	1,05 (0,75–1,61)	1,03 (0,85–1,13)**
Восстановительный период, мин	4,95 (4,92–4,96)	4,92 (4,84–4,98)	4,93 (4,91–4,97)

* $p = 0,014$ по сравнению с группой ГВС.

** $p = 0,0038$ по сравнению с группой ГВС.

ной обструкции (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ООЛ) и достоверно коррелировало с капнометрическими признаками ГВС (индикатор ГВС).

Описание «поверхностное дыхание» было обратно связано с тяжестью БА и имело прямую взаимосвязь с капнометрическими признаками ГВС (индикатор ГВС) (табл. 6).

Описание «не получается выдохнуть до конца» не коррелировало ни с одним из объективных показателей.

Не выявлено однозначной взаимосвязи между описаниями одышки и капнометрическими признаками ГВС, баллами Наймигенского вопросника и HADS.

В группе ГВС с параметрами капнометрии были связаны два описания одышки, причем описание «не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше» встречалось чаще при капнометрическом подтверждении ГВС (индикатор ГВС: $r = -0,87$, $p = 0,012$; коэффициент исходного уровня PACO₂: $r = 0,87$, $p = 0,012$), а «моя грудь стеснена, сдавлена снаружи» было обратно взаимосвязано с ГВС (индикатор ГВС: $r = 0,79$, $p = 0,034$; коэффициент исходного уровня PACO₂: $r = -0,79$, $p = 0,034$).

Описания одышки в группе ГВС не имели достоверной связи с кардиореспираторными показателями.

Обсуждение

В данном исследовании показано, что русскоязычные описания одышки различаются при бронхиальной астме и ХОБЛ. Вербальные характеристики одышки, переведенные на русский язык с английского, отражают различия в восприятии одышки у пациентов с БА и ХОБЛ, а также позволяют выделить одышку, обусловленную ГВС.

Язык одышки в представлении большинства врачей заключается в жалобах на «затрудненный выдох» (экспираторная одышка) у пациентов с бронхообструктивной патологией и «затрудненный вдох» (инспираторная одышка) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и рестриктивными процессами в легких.

Вместе с тем качественные характеристики одышки охватывают более широкий спектр дыхательных ощущений и позволяют провести дифференциальную диагностику уже на этапе сбора анамнеза.

Так, среди больных ХОБЛ самыми частыми описаниями одышки были «приходится глубже дышать» и «дышу чаще, чем обычно», среди больных БА – «чувствую удушье», «перехватывает дыхание», «задыхаюсь». В то же время максимальная частота выбора этих описаний не превышала 30%. Напротив, описание «не хватает воздуха» преобладало во всех группах пациентов и в общей сложности было использовано 47,6% больных, что, по-видимому, снижает его диагностическую ценность и не позволяет ассоциировать в данной когорте больных с каким-либо конкретным заболеванием.

Интересно, что больные БА чаще характеризовали одышку как инспираторную («не могу полностью вдохнуть», 29% больных), а не экспираторную («не получается до конца выдохнуть», 4% больных), хотя классическое представление об астме сопряжено именно с экспираторными проблемами [30]. Полученные данные требуют уточнения в более крупных исследованиях. Вероятно, это обусловлено тем, что с появлением в клинической практике современных противоастматических препаратов течение астмы в целом стало менее тяжелым, в то время как качес-

Таблица 5. Корреляции описаний одышки с объективными показателями у больных ХОБЛ

Описание одышки	Показатель	r	p
Моя грудь стеснена, сдавлена снаружи	Стадия ХОБЛ	0,35	0,071
	ОФВ ₁ , л	-0,52	0,0062
	ОФВ ₁ , % должн.	-0,47	0,015
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	-0,49	0,011
	ООЛ, %должн.	0,44	0,033
	DL _{CO} , % должн.	-0,47	0,025
	DL _{CO} , мл/мин/мм рт. ст.	-0,53	0,01
	SpO ₂ (после 6-МТ), %	-0,55	0,035
	Систолическое ДЛА, мм рт. ст.	0,63	0,0035
	HADS-A, баллы	0,44	0,037
	HADS-D, баллы	0,41	0,040
Хватаю воздух ртом	Стадия ХОБЛ	0,44	0,021
	ОФВ ₁ , л	-0,42	0,034
	ОФВ ₁ , % должн.	-0,46	0,018
	ООЛ, л	0,43	0,039
Перехватывает дыхание	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	-0,46	0,018
	ФОЕ, л	0,44	0,035
	ФОЕ, % должн.	0,44	0,035
	PE _{max} , кПа	-0,57	0,042
	PE _{max} , % должн.	-0,57	0,042

Таблица 6. Корреляции описаний одышки с объективными показателями у больных БА

Описание одышки	Показатель	r	p
Чувствую удушье	Стадия БА	0,47	0,010
	ОФВ ₁ , л	-0,50	0,0068
	ОФВ ₁ , % должн.	-0,38	0,043
	ФЖЕЛ, л	-0,53	0,0038
	MRC, баллы	0,41	0,032
Поверхностное дыхание	ОФВ ₁ , л	0,47	0,012
	ОФВ ₁ , % должн.	0,35	0,063
	ФЖЕЛ, л	0,44	0,018
	ООЛ, л	-0,45	0,018
	Индикатор ГВС, %	-0,50	0,011
Перехватывает дыхание	Стадия БА	-0,42	0,022
	Индикатор ГВС, %	0,43	0,032

твенная окраска диспноэ зависит от выраженности бронхиальной обструкции [31].

Зависимость некоторых словесных характеристик одышки от тяжести бронхиальной обструкции выявлена и в нашем исследовании. Так, среди больных БА частота выбора описаний «чувствую удушье» достоверно возрастала по мере снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а описание «не могу глубоко вдохнуть» имело прямую корреляцию с показателями бронхиальной проходимости. Среди больных ХОБЛ частота использования описаний «моя грудь стеснена, сдавлена снаружи» и «хватаю воздух ртом» коррелировала со снижением ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ и с увеличением ООЛ. Описание «поверхностное дыхание», характерное для ГВС, имело обратную взаимосвязь со стадией БА, что соответствовало данным некоторых авторов о преобладании ГВС у лиц с более легким течением БА [32, 33]. Данная работа – не первое российское исследование вербальных характеристик одышки у больных с бронхо-легочной патологией, однако результаты предыдущих исследований противоречивы. Так, Т.И. Мартыненко и соавт. установили, что 63,2% больных ХОБЛ характеризуют свои дыхательные ощущения так: «я чувствую свое частое дыхание», «я ощущаю свое частое дыхание» (59,5%), «мое дыхание тяжелое» (51,8%) [34]. В нашей работе этому соответствовали описания «дышу чаще, чем обычно» (26% больных ХОБЛ) и «тяжело дышу» (33,3% больных ХОБЛ). В работе З.М. Мерзоевой [35] почти 80% больных ХОБЛ описали одышку как «я чувствую, что мне не хватает воздуха» (в нашем исследовании – «не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше» – 55,6% больных), около 75% – «мое дыхание требует дополнительной работы» (в нашем исследовании – «приходится прилагать усилие, чтобы дышать» – 18,5% больных) и около 65% – «я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании» (в нашем вопросе не было соответствующей формулировки).

Аналогичная ситуация и с описаниями одышки среди больных БА: если в исследовании Т.И. Мартыненко и соавт. [34] 45% больных БА выбрали описание «я не могу выдохнуть до конца», то в нашей работе это описание выбрали всего 3,4% больных БА. Однако различия в формулировках дыхательных ощущение

у разных авторов затрудняют корректное сравнение результатов.

Российские результаты несколько отличаются от описаний одышки у англоязычных пациентов, среди которых около 50% пациентов с БА (но никто из больных ХОБЛ) описывали одышку как «стеснение в груди» и «сдавление в груди» [36] (в нашем исследовании – 24,1 и 11,1% соответственно). Напротив, больные ХОБЛ чаще жалуются на инспираторные проблемы («не могу вдохнуть достаточно воздуха», «не могу сделать глубокий вдох») [13], которые авторы считают высокоспецифичными для этого заболевания [37]. В исследовании Р.М. Simon и соавт. одышка при ХОБЛ характеризовалась описаниями «мне не хватает воздуха», «выдыхаюсь», «тяжелое дыхание», «приходится прилагать усилие, чтобы дышать» [2]. Наши результаты близки к зарубежным по частоте выбора описаний «не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше» (55,6%) и «тяжело дышу» (33,3%). Остальные описания встречались у наших больных ХОБЛ гораздо реже: 7,4% – «не могу глубоко вдохнуть», 14,8% – «выдыхаюсь», 18,5% – «не могу полностью вдохнуть» и «приходится прилагать усилие, чтобы дышать».

А. Wilcock в числе наиболее частых описаний одышки при ХОБЛ указывает «стеснение в груди» [38]. В нашей группе больных ХОБЛ это описание достоверно коррелировало с уровнем систолического ДЛА ($r = 0,63$, $p = 0,0035$). Напротив, у Р.М. Simon и соавт. легочная гипертензия ассоциировалась с характеристикой «чаще дышу» [2].

Таким образом, русскоязычные описания одышки могут отличаться от тех, которыми пользуются англоговорящие больные.

Все российские исследователи использовали собственные варианты перевода английского языка одышки, что привело к существенным различиям в формулировках и могло стать одной из причин противоречий в полученных результатах. Кроме того, часть формулировок во всех переводных вариантах языка одышки, включая и тот, который был использован в нашей работе, не вполне корректна. Так, в нашем варианте, несмотря на совместную работу лингвистов и пульмонологов, описания «не могу

полностью вдохнуть» и «не могу глубоко вдохнуть» очень близки по смыслу, а описание «сосредоточиваюсь на дыхании» пациенты достаточно редко применяют при самостоятельном описании одышки, хотя при использовании готового вопросника этот вариант одышки выбрали 10 (15,9%) из 63 больных. Более того, инспираторным проблемам в нашем вопроснике посвящены три описания, а экспираторным всего одно, что ограничивает выбор пациентов. Не исключена ситуация, когда больной будет вынужден подменить одно описание другим.

Эти факты свидетельствуют о необходимости создания оригинальной русской версии языка одышки, основанной не на переводе с иностранного языка, а на анализе характеристик одышки, используемых русскоговорящими пациентами в повседневной жизни. Около 17% больных БА в нашем исследовании имели сопутствующий ГВС. По данным зарубежных источников, доля таких больных может достигать 36% [15]. В то же время четкие диагностические критерии ГВС отсутствуют. Один из наиболее информативных методов выявления ГВС – Наймигенский вопросник, специфичность и чувствительность которого составляют 95 и 91% соответственно [39], не валидизирован для использования у больных БА. Возможно, этим объясняется то, что в нашем исследовании только у 43% больных с ГВС была превышена пороговая сумма баллов по этому вопроснику. Аналогичная ситуация и с капнометрией, результаты которой даже при проведении ППГВ совпадают с клиническим диагнозом ГВС только у 2/3 больных [40]. Гипокапния в артериальной крови тоже не имеет четкой корреляции с симптомами ГВС [41]. В связи с этим диагностика ГВС основана в первую очередь на клинических проявлениях, в том числе на качественных характеристиках диспноэ. Наши пациенты с ГВС чаще, чем больные БА и ХОБЛ, выбирали описания «не могу полностью вдохнуть», «сосредоточиваюсь на дыхании», «хватаю воздух ртом», «не могу глубоко вдохнуть» и реже – «чувствую удушье», «поверхностное дыхание», «задыхаюсь», «перехватывает дыхание». Кроме того, пациенты с БА и ГВС чаще, чем больные чистой БА, пользовались описаниями «дышу чаще, чем обычно» и «сосредоточиваюсь на дыхании».

Актуальность дифференцирования БА и ГВС подчеркнута в GINA и ряде российских и зарубежных исследований [11, 16, 33, 34, 39]. Симптомы гипервентиляции могут имитировать симптомы бронхиальной обструкции за счет сходных клинических признаков, прежде всего приступообразного характера диспноэ. Как при БА, так и при ГВС в момент обращения к врачу не всегда удается подтвердить бронхиальную обструкцию или гипервентиляцию лабораторно-инструментальными методами. Сложность в разграничении этих состояний и потенциальный риск недооценки ГВС у больных БА определяет важность выявления характерных особенностей языка одышки при ГВС. Полученная нами корреляционная связь между описаниями «поверхностное дыхание», «не могу глубоко вдохнуть» и «не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше» и капнометрическими признаками ГВС позволяет врачам при постановке диагноза ГВС ориентироваться в первую очередь на эти характеристики одышки.

Таким образом, подробная характеристика дыхательного дискомфорта больными БА уже при первом

визите к врачу может помочь в постановке правильного диагноза и в случаях, когда ухудшение состояния пациента обусловлено не утратой контроля над астмой, а гипервентиляцией, предотвратит немотивированное наращивание противоастматической терапии и ложную трактовку такого больного, как пациента с тяжелой астмой. Мы не получили статистически достоверных преобладаний в частоте выбора тех или иных описаний одышки больными ГВС, что могло быть связано с небольшой численностью групп ГВС и ГВС + БА по сравнению с группами БА и ХОБЛ.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы.

1. Пациенты с различными обструктивными заболеваниями органов дыхания, в частности с БА и ХОБЛ, имеют качественные особенности одышки, что может служить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком при этих заболеваниях.
2. Одышка у больных БА может быть обусловлена сопутствующим ГВС, при этом меняются словесные характеристики дыхательного дискомфорта, что необходимо учитывать во избежание диагностических и лечебных ошибок. Дополнительную помощь в диагностике ГВС могут оказать Наймигенский вопросник и капнометрия.
3. Перевод вербальных описаний одышки с иностранного языка может не отражать всех особенностей словесных характеристик одышки у русскоговорящих пациентов, в связи с чем очевидна необходимость создания оригинальной русскоязычной версии такого вопросника. 

Литература

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 1. P. 321–340.
2. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990. Vol. 142. № 5. P. 1009–1014.
3. Von Leupoldt A., Baleski S., Petersen S. et al. Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea // *Chest*. 2007. Vol. 132. № 1. P. 141–147.
4. Coli C., Picariello M., Stendardi L. et al. Is there a link between the qualitative descriptors and the quantitative perception of dyspnea in asthma? // *Chest*. 2006. Vol. 130. № 2. P. 436–441.
5. Magadle R., Berar-Yanay N., Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea // *Chest*. 2002. Vol. 121. № 2. P. 329–333.
6. O'Donnell D.E., Chau L.K., Webb K.A. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease // *J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 84. № 6. P. 2000–2009.
7. Ekman I., Boman K., Olofsson M. et al. Gender makes a difference in the description of dyspnoea in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2005. Vol. 4. № 2. P. 117–121.

8. *Lansing R.W., Gracely R.H., Banzett R.B.* The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009. Vol. 167. № 1. P. 53–60.
9. *Lansing R.W., Im B.S., Thwing J.I. et al.* The perception of respiratory work and effort can be independent of the perception of air hunger // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. № 5. P. 1690–1696.
10. *Moy M.L., Lantin M.L., Harver A., Schwartzstein R.M.* Language of dyspnea in assessment of patients with acute asthma treated with nebulized albuterol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 158. № 3. P. 749–753.
11. *Laveneziana P., Lotti P., Coli C. et al.* Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 4. P. 742–747.
12. *Scano G., Stendardi L., Grazzini M.* Understanding dyspnoea by its language // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. № 2. P. 380–385.
13. *Ambrosino N., Serradori M.* Determining the cause of dyspnoea: linguistic and biological descriptors // *Chron. Respir. Dis.* 2006. Vol. 3. № 3. P. 117–122.
14. *Lougheed M.D., Lam M., Forkert L. et al.* Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma. Pathophysiologic mechanisms // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 148. № 6. Pt. 1. P. 1452–1459.
15. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2010 // www.ginasthma.org.
16. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009 // www.ginasthma.org.
17. *Абросимов В.Н.* Одышка // *Респираторная медицина* Т. 1. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 407–409.
18. *Абросимов В.Н.* Гиповентиляция и гипервентиляционный синдром // Чучалин А.Г. (ред.) *Респираторная медицина*. Т. 2. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 511–513.
19. *Абросимов В.Н.* Гипервентиляционный синдром: методические рекомендации. Рязань: Рязан. мед. ин-т им. И.П. Павлова, 1989.
20. *Овчаренко С.И., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др.* Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве // *Пульмонология*. 2004. № 4. С. 16–21.
21. *Молдовану И.В.* Гипервентиляционный синдром и вегетативная дистония // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991. Т. 90. № 5. С. 100–104.
22. *Смулевич А.Б.* Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2007.
23. *Van Dixhoorn J., Duivenvoorden H.J.* Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome // *J. Psychosom. Res.* 1985. Vol. 29. № 2. P. 199–206.
24. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies / American Thoracic Society // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol. 144. № 5. P. 1202–1218.
25. Стандартизация легочных функциональных тестов: отчет рабочей группы «стандартизация тестов исследования легочной функции» Европейского сообщества стали и угля // *Пульмонология*. 1993. Прил. 1. С. 6–44.
26. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. № 1. P. 111–117.
27. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 158. № 5. Pt. 1. P. 1384–1387.
28. *Chemla D., Castelain V., Herve P. et al.* Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. № 5. P. 1314–1331.
29. *Бяловский Ю.Ю., Абросимов В.Н.* Капнография в общеврачебной практике. Рязань: РязГМУ, 2007.
30. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
31. *Moy M.L., Woodrow Weiss J., Sparrow D. et al.* Quality of dyspnea in bronchoconstriction differs from external resistive loads // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. № 2. Pt. 1. P. 451–455.
32. *Овчаренко С.И., Дробижев М.Ю., Ищенко Э.Н. и др.* Бронхиальная астма с явлениями гипервентиляции // *Пульмонология*. 2002. № 2. С. 45–49.
33. *Абросимов В.Н.* Бронхиальная астма: гипервентиляция и гипервентиляционный синдром // *Бронхиальная астма*. Т. 2. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997.
34. *Мартыненко Т.И., Параева О.С., Демина Н.В. и др.* «Язык одышки» пульмонологических больных // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов. СПб., 2006.
35. *Мержоева З.М.* Одышка и толерантность к физическим нагрузкам у больных с идиопатическим легочным фиброзом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
36. *Mahler D.A., Harver A., Lentine T. et al.* Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. № 5. P. 1357–1363.
37. *Harver A., Mahler D.A., Schwartzstein R.M.* Use of a descriptor model form prospective diagnosis of chronic dyspnoea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. A705.
38. *Wilcock A., Crosby V., Hughes A. et al.* Descriptors of breathlessness in patients with cancer and other cardiorespiratory diseases // *J. Pain Symptom Manage.* 2002. Vol. 23. № 3. P. 182–189.
39. *Keeley D., Osman L.* Dysfunctional breathing and asthma: it is important to tell the difference // *BMJ*. 2001. Vol. 322. № 7294. P. 1075–1076.
40. *Hornsveld H.K., Garssen B., Dop M.J. et al.* Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome // *Lancet*. 1996. Vol. 348. № 9021. P. 154–158.
41. *Gardner W.N.* The pathophysiology of hyperventilation disorders // *Chest*. 1996. Vol. 109. № 2. P. 516–534.

Изменения толстой кишки у больных с метаболическим синдромом

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

Проблему метаболического синдрома (МС) чаще рассматривают в аспекте заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Однако в формировании МС немаловажную роль играет состояние органов пищеварения [2]. Одним из важных патогенетических механизмов развития абдоминального ожирения и сахарного диабета 2-го типа – основных компонентов МС – является дисбиоз толстой кишки. Так называемое эндотоксинопосредованное усиление процессов перекисного окисления липидов и накопление свободных радикалов – явления, имеющие ключевое значение в развитии атерогенной дислипидемии и системного хронического субклинически протекающего воспаления. Этим двум патогенетическим звеньям в свою очередь принадлежит ведущая роль в атерогенезе (раннее развитие, мультифокальные проявления, ранние и множественные осложнения, такие как острый инфаркт миокарда, тромбоэмболии, острые нарушения мозгового кровообращения).

Кишечная микрофлора участвует в конечных этапах метаболизма холестерина, желчных кислот, углеводном и белковом обменах. Бактерии кишечника метаболизируют поступивший в толстую кишку холестерин в копростанол. Они также способны осуществлять глубокий гидролиз молекулы холестерина. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов толстой кишки образуются летучие (уксусная, пропионовая, п-масляная, изомасляная, изовалериановая) кислоты, которые являются важнейшими регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. В последние годы в развитии МС, в частности при абдоминальном ожирении, дисбиотическим изменениям в кишечнике уделяется особое внимание. Макроорганизм и его микрофлора представляют единую экологическую систему. Нарушение состава кишечной микрофлоры вызывает повышенное поступление в кровь эндотоксина и считается важным звеном в формировании МС. Одной из причин, усиливающей дисбиотические нарушения в толстой кишке

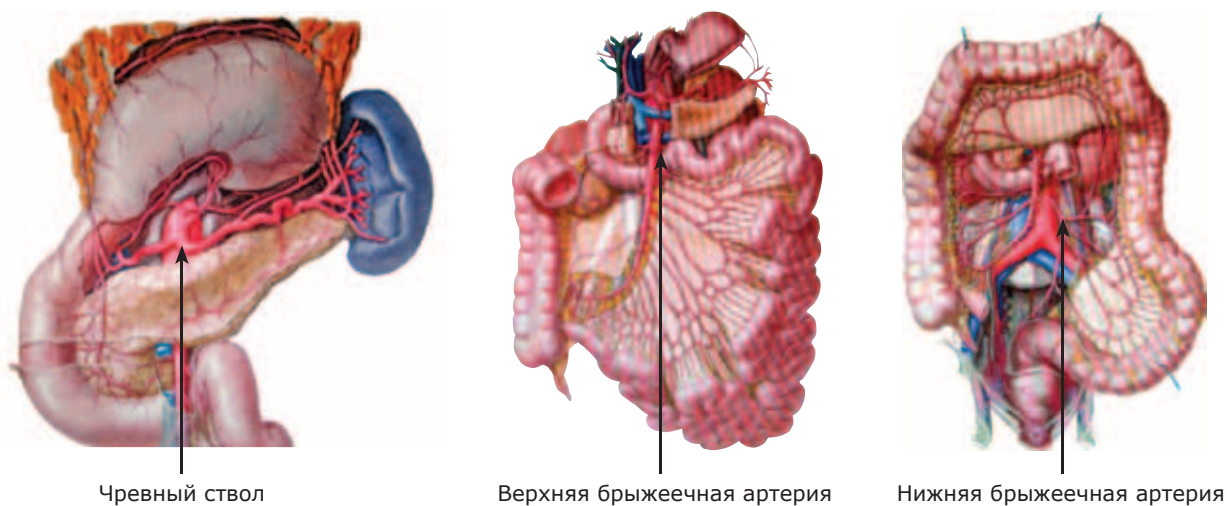


Рис. 1. Схема кровоснабжения органов пищеварения

при МС, служат хронические циркуляторные расстройства, приводящие к ишемическому поражению толстого кишечника (ИПТК).

Хроническое нарушение кровотока в бассейне брюшного отдела аорты и ее непарных висцеральных ветвей приводит к ишемии органов брюшной полости (рис. 1). В настоящее время ИПТК рассматривается как ишемический колит. ИПТК зависит от состояния кровотока в брыжеечных артериях. Верхняя брыжеечная артерия обеспечивает кровоснабжение проксимальных отделов толстой кишки до селезеночного изгиба, а нижняя – ее дистальных отделов. Характерной особенностью кровоснабжения ободочной кишки является наличие коллатералей с верхней брыжеечной артерией и дугой Риолана – параллельным или краевым сосудом, идущим вдоль всего ее брыжеечного края. При сужении нижней брыжеечной артерии развиваются сегментарные ишемические поражения в области левого (селезеночного) изгиба, илеоцекального и ректосигмоидального отделов. Кровоснабжение прямой кишки осуществляется верхней и нижней прямокишечными артериями. Благодаря богатой сети интрамуральных анастомозов между ними прямая кишка редко вовлекается в патологический процесс при хронической абдоминальной ишемии. Слизистая оболочка толстой кишки также поражается неравномерно. Это обусловлено тем, что кровоснабжение свободного края ободочной кишки значительно хуже, чем брыжеечного.

Ишемический колит представляет собой форму циркуляторно-гипоксического поражения кишечника и характеризуется структурными изменениями слизистой оболочки и других слоев толстой кишки [3]. Ишемический колит встречается прежде всего у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ) и распространенным атеросклерозом [4]. Сопутствующим нарушением, влияющим на состояние сосудов и микроциркуляцию, может быть дислипопропротеидемия, сахарный диабет, гипотиреоз, МС. Результаты проведенных в ГБУЗ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» (ЦНИИГ) исследований свидетельствуют, что микроскопический ишемический колит (МИК) встречается у 78% больных с МС. У больных старших возрастных групп этот процент достигает 88–90%.

По нашим данным, ИПТК встречается значительно чаще, чем диагностируется, что обусловлено вариабельностью и неспецифичностью симптомов МИК. Диагностика этого заболевания возможна только при комплексном обследовании больного, включающем анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные и морфологические методы исследования толстого кишечника и сосудов, снабжающих его кровью.

Клиническая картина и диагностика ИПТК

В клиническом отделении ЦНИИГ обследовали 42 больных (24 мужчины и 18 женщин) с МС и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возраст пациентов варьировал от 56 до 80 лет, составив в среднем $63,5 \pm 2,7$ года. При изучении

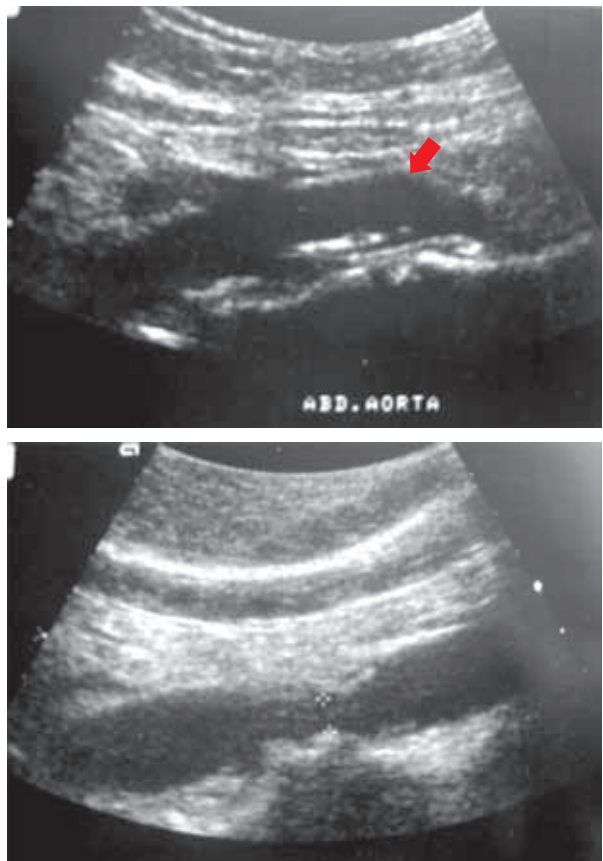


Рис. 2. Ультразвуковое исследование брюшной аорты. Эхограмма брюшной аорты при атеросклеротическом поражении (продольное сканирование)

истории заболевания тщательно оценивали наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ, цереброваскулярной болезни, атеросклероза сосудов нижних конечностей), сосудистых катастроф в анамнезе (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), оперативных вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, протезирование брюшного отдела аорты), наличие ожирения и других компонентов МС, патологии щитовидной железы, неалкогольной жировой болезни печени и других метаболических заболеваний. Особое внимание обращали на внеабдоминальные и абдоминальные боли у больных с МС, на тяжесть сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, выраженность факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Во время осмотра больного обращали внимание на пальпаторные и аускультативные признаки поражения брюшного отдела аорты и других сосудов. Подробно исследовали липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды) и показатели вязкости крови.

Ультразвуковую оценку сосудов осуществляли аппаратом RT-X-200. Измеряли диаметр брюшного отдела аорты, толщину ее стенки, исследовали наличие кальцинатов и пристеночных тромбов. Допплеровское исследование аорты и ее непарных висцераль-

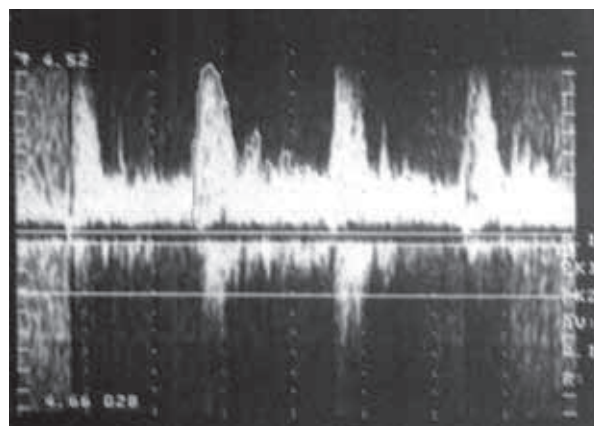
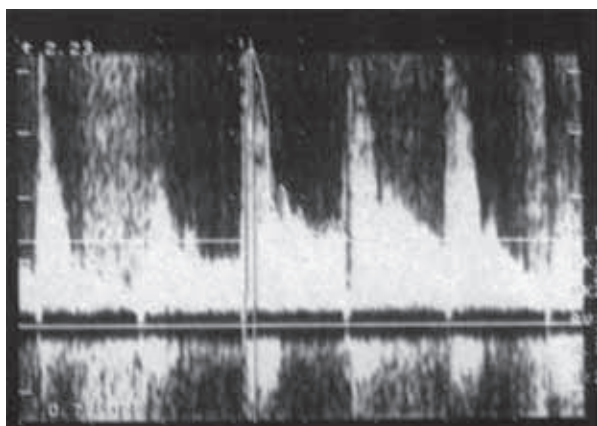


Рис. 3. Допплерографическое исследование висцеральных артерий при атеросклеротическом поражении

ных артерий проводили на аппарате «Алока-1100». Определяли следующие параметры, отражающие гемодинамику артериального русла: максимальную линейную скорость кровотока (V_{max}), минимальную линейную скорость кровотока (V_{min}), среднюю скорость кровотока (TAMX), индекс пульсации (PI), индекс резистентности (RI), систоло-диастолическое соотношение (S/D), а также проводили качественную характеристику спектра частот доплеровских кривых (рис. 2 и 3).

Всем больным проводили колоноскопию или рентгенологическое исследование (ирригоскопию). Обращали внимание на особенности моторной функции и наличие воспалительных изменений в толстой кишке: отек, геморрагии, эрозивно-язвенные поражения, псевдодивертикулы, псевдополипы и стриктуры, описываемые в литературе у больных с ИПТК [5–8]. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки проведено у 23 больных.

Из обследованных нами 42 больных с МС у 41 диагностирована АГ, 40 – ИБС, 31 – цереброваскулярная болезнь, у 7 – атеросклероз сосудов нижних конечностей. Инфаркт миокарда ранее перенесли 8, инсульт – 5, аортокоронарное шунтирование – 1, протезирование брюшной аорты – 2 больных, у 3 пациентов выявлена аневризма брюшного отдела аорты. Метаболические нарушения обнаружены у всех больных, из них сахарным диабетом страдали 29 человек. Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 14 пациентов, ожирение – у 42.

У 7 больных имелось заболевание щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит чаще в стадии лекарственно компенсированного эутиреоза). Двое из них перенесли субтотальную резекцию щитовидной железы.

Абдоминальный болевой синдром в той или иной мере наблюдался у всех 42 больных. Локализация болей изменялась в широких пределах, но у 29 пациентов (в 69% случаев) преобладала в верхней половине живота, у 11 (26%) – в левой половине живота и у 15 (36%) – в нижних отделах живота. Характеристика болей также была разнообразной. Так, у 34 пациентов (81%) они были ноющими, периодическими или постоянными, у 2 (4,8%) – пульсирующими и у 4 (9,5%) – схваткообразными. Тяжесть и дискомфорт в эпигастальной и мезогастральной области после еды ощущали 13 (31%) больных. Половина больных отмечали связь появления абдоминальных болей с приемом пищи или физической нагрузкой (рис. 4 и 5). Клинические проявления дисфункции кишечника у больных с МС представлены на рис. 6. У 5 (12%) больных при прогресси-

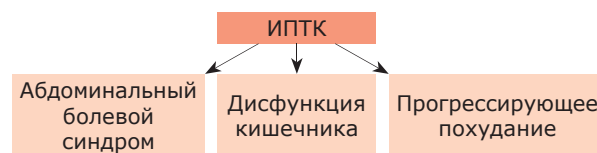


Рис. 4. Клинические проявления ИПТК

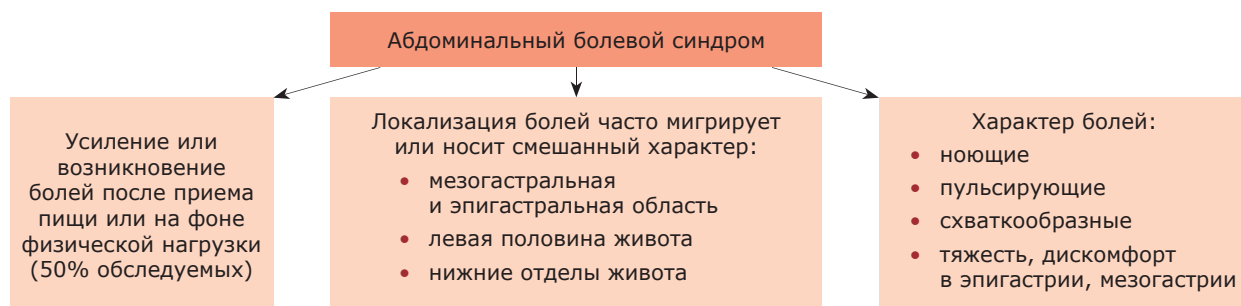


Рис. 5. Характеристика абдоминального болевого синдрома

ровании заболевания развивалось истощение, связанное с ситофобией (страх возникновения боли после приема пищи), что, как известно, считается характерным признаком абдоминального ишемического синдрома.

Метеоризм и урчание в животе отмечали 74 и 21% больных соответственно. На запоры жаловались 38% больных, на поносы – 24%, неустойчивый стул – 24% пациентов.

При осмотре у 25 (60%) больных выслушивался систолический шум над брюшным отделом аорты, у 29 (70%) она была уплотнена, болезненна и расширена. При пальпации живота отмечались в той или иной степени вздутие живота, шум плеска в слепой кишке, болезненность и спастическое сокращение сигмовидной кишки.

Таким образом, полученные при обследовании данные позволяли предположить наличие связи перечисленных выше симптомов с ИПТК.

При лабораторных исследованиях крови у 11 больных отмечено умеренное повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, являющееся косвенным признаком нарушения микроциркуляции и гемореологии. Подтверждением стали изменения коагулограммы, которая была исследована у 27 больных: у 17 из них выявлены признаки гиперкоагуляции, а у 10 – гипокоагуляции. Нарушения липидного спектра крови установлены у 33 (72%) больных. У 21 из них наблюдалась дислипопропротеидемия типа IIA, у 9 больных – гипертриглицеридемия.

При ультразвуковом исследовании аорты у 29 больных обнаружены признаки атеросклеротического поражения ее брюшного отдела: неровность и утолщение стенок аорты, пристеночные кальцинаты. У 1 больного выявлена аневризма брюшного отдела аорты с расширением ее инфраренального отдела до 3,8 см и пристеночным флотирующим тромбом.

Допплеровское исследование проведено 40 пациентам. У всех больных обнаружено поражение от двух до четырех сосудов. У 30 из них наблюдались одновременно качественные и количественные признаки нарушения кровотока по чревному стволу (ЧС), общей печеночной артерии (ОПА), селезеночной артерии (СА), а у 13 человек – и по верхней брыжеечной артерии (ВБА). Качественные признаки нарушения кровотока по ЧС, ОПА, СА обнаружены у 34 человек, из них у 13 – по ВБА. Количественные изменения кровотока по этим артериям отмечены у 35 и 19 больных соответственно. Следовательно, показатели кровотока подтвердили наличие у обследованных больных хронической абдоминальной ишемии (рис. 2 и 3).

Известно, что степень функциональных и морфологических нарушений толстой кишки, связанных с ее ишемией, изменяется в больших пределах [5, 7, 9–12]. Проведенные нами рентгенологическое исследование толстого кишечника (у 21 больного) и колоноскопия (у 20 пациентов) подтверждают это положение. У 18 больных отмечено снижение или повышение тонуса толстой кишки, недостаточность баугиниевой заслонки. У 19 обследуемых выявлены единичные или множественные дивертикулы, у 13 – полипы размерами от 0,2 до 0,5 см, чаще располагавшиеся в левых отделах толстой кишки. При колоноскопии у 2 больных обнаружены очаги гиперемии и эрозии в сигмовидной кишке.

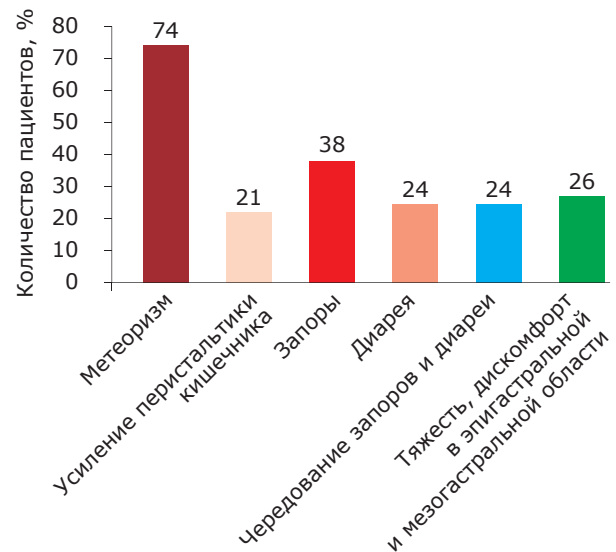


Рис. 6. Дисфункция кишечника у больных с метаболическим синдромом

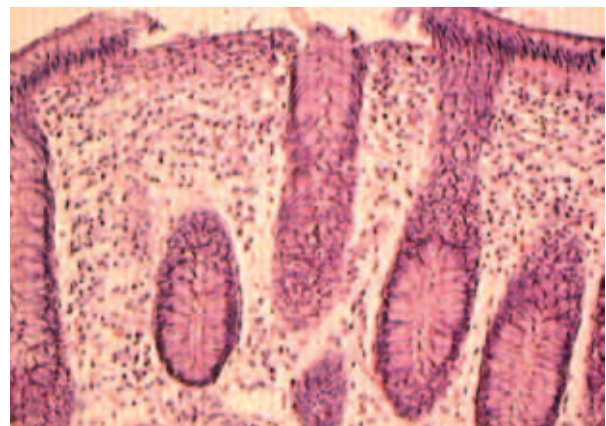


Рис. 7. Данные гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки. Участок свежей эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток и усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 300 раз

Дивертикулы, полипы и эрозивно-воспалительные изменения наблюдались в основном в левых отделах толстой кишки, у больных с выраженными качественными и количественными нарушениями кровотока. У них выявлялись по 2–3 сосудистых, гемодинамически значимых поражений ЧС, ОПА и СА. У каждого третьего больного одновременно наблюдались также качественные и количественные признаки нарушения кровотока по ВБА.

Биопсия выполнена 23 больным. Биоптаты получали из области селезеночного угла (n = 8), средней трети сигмовидной кишки (n = 4) и ректосигмоидного изгиба (n = 11) толстой кишки.

У 21 из 23 обследованных больных при гистологическом исследовании обнаружены дистрофические

изменения эпителиоцитов и бокаловидных клеток, из них у 4 – острые эрозии (рис. 7).

У большинства пациентов наблюдался отек собственной пластинки и ее инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами с примесью эозинофилов. У 2 человек отмечены лимфатические фолликулы в собственной пластинке, у 1 обнаружен гиперпластический полип. У 16 больных выявлены микроциркуляторные нарушения: атония сосудов, стазы эритроцитов, тромбы различного происхождения, деструкция сосудов с экстравазатами эритроцитов, запустевание сосудов микроциркуляторного русла (рис. 8 и 9). У 2 больных слизистая оболочка толстой кишки оказалась неизменной.

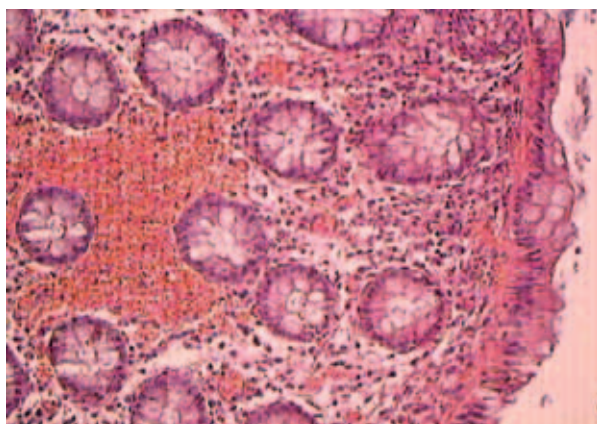


Рис. 8. Данные гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки. Дистрофия и некробиоз клеток поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах и эритроцитарные экстравазаты. Отек собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 300 раз

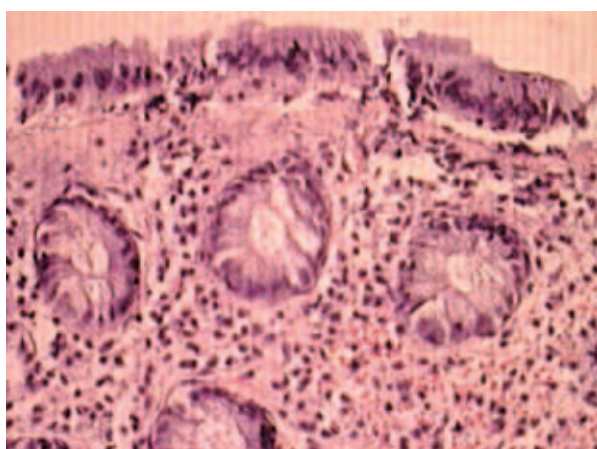


Рис. 9. Данные гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки. Некроз и десквамация клеток поверхностного эпителия. Отек и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 500 раз

Таким образом, почти у всех больных с клиническими симптомами ИПТК в слизистой оболочке сигмовидной кишки обнаружены признаки нарушения микроциркуляции и воспаления, характерные для ишемического поражения. Микроскопические признаки ишемии появлялись еще до развития макроскопических изменений. При гистологическом исследовании слизистой оболочки в этих случаях можно было видеть поверхностный некроз эпителия, уменьшение числа бокаловидных клеток, очаговые лимфоидноклеточные инфильтраты, парез и полнокровие. Эти изменения сопровождались запустеванием сосудов, развитием стазов, тромбозов микроциркуляторного русла и плазморрагиями.

Описанные морфологические изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки, выявленные с помощью биопсии, мы отнесли к наиболее ранним достоверным признакам ИПТК.

У всех 42 больных, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями с атеросклеротическим поражением сосудов, развившимися на фоне МС, проведенные исследования позволили предположить наличие ишемического поражения кишечника (МИК). На связь абдоминального болевого синдрома с хронической абдоминальной ишемией указывало отсутствие точечной локализации болей и разнообразная характеристика ощущений, что косвенно могло указывать на полиорганность ишемии. Тем не менее у большинства пациентов боль локализовалась преимущественно в проекции левой половины толстой кишки. Не менее весомым признаком ишемического абдоминального синдрома у многих больных было и появление болей после еды или физической нагрузки. Сосудистое происхождение этих симптомов подтверждалось прежде всего аускультативными, пальпаторными и инструментальными признаками поражения брюшного отдела аорты, чревного ствола и брыжеечных артерий, наблюдавшимися у всех больных.

По результатам проведенного обследования мы предположили наличие связи между болями и нарушением функции кишечника, с одной стороны, и ИПТК – с другой. В то же время инструментальные исследования кишечника не всегда подтверждали этот вывод. Так, при рентгенологическом исследовании толстой кишки мы не обнаружили ни у одного из обследованных больных классических признаков ишемического колита. Как известно, к ним относят появление дефектов наполнения в виде отпечатка большого пальца, мелкозубчатых контуров толстой кишки вследствие отека, кровоизлияний и атрофии слизистой оболочки, стеноз и язвенно-деструктивные изменения с формированием псевдополипов и псевдодивертикулов [13, 14]. Описывают 3 формы ишемического колита: транзиторную, стенозирующую (псевдотуморозную) и гангренозную колит [5, 15].

Среди наблюдавшихся нами 42 больных лишь у 2 с эрозивно-воспалительными поражениями сигмовидной кишки можно было предполагать развитие транзиторной формы ИПТК. У остальных макроскопических признаков деструктивных изменений кишечника (в виде язв, стенозов и т.д.) не было. При этом гистологическое исследование, проведенное у 23 пациентов, подтвердило наличие у них воспали-

тельно-дистрофических, атрофических и микроциркуляторных поражений слизистой оболочки левых отделов толстой кишки. Ишемическая природа патогистологических изменений не вызвала сомнений, поскольку язвенный колит, болезнь Крона и другие воспалительные заболевания толстой кишки у них были исключены.

На основании полученных данных мы выделили еще одну форму ИПТК – микроскопическую. По аналогии с известным микроскопическим (лимфоцитарным и коллагеновым) колитом мы назвали эту форму «микроскопический ишемический колит». Эта форма ИПТК развивается у больных, страдающих МС, ожирением, заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Клиническими симптомами МИК являются боли в животе разлитого характера с преобладанием в левой подвздошной области, возникающие или усиливающиеся после еды. Как правило, у больных нарушен стул. Чаще преобладают запоры, что объясняется ухудшением пропульсивной функции толстой кишки. В результате появляется дискомфорт в животе и постоянный метеоризм. Характерным объективным симптомом служит боль при пальпации ободочной кишки. Сигмовидная кишка чаще спазмирована и наиболее болезненна. Слепая кишка чаще расширена, и ее пальпация сопровождается «шумом плеска». Этот симптом, впервые описанный В.П. Образцовым в 1908 г., постоянно присутствует у больных с нарушениями кишечного пищеварения, свойственными воспалительным заболеваниям кишечника, к числу которых относится и МИК.

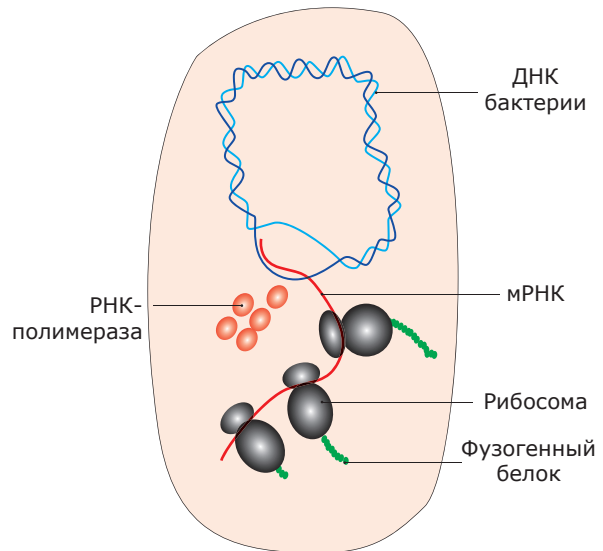
Лечение ИПТК

При ИПТК применяют консервативные методы лечения, в первую очередь гипопиридеическую диету. При этом типе диеты рацион питания включает 10–15% белков, 25–30% жиров, 55–60% углеводов полисахаридного ряда; жиры должны быть исключительно растительного происхождения, а продукты должны содержать много клетчатки. Питание дробное, малыми порциями. В рекомендациях по диете учитывают индивидуальные особенности организма больных и сопутствующие заболевания.

Вторым важным компонентом нормализации уровня липидов является использование гипопиридеических средств. Данный вид терапии применяется с учетом индивидуальной переносимости препаратов. Возможно использование препаратов из группы статинов: симвастатин, аторвастатин 10–20 мг в сутки, при недостаточном гипопиридеическом эффекте статинов добавление к терапии статином ингибитора абсорбции холестерина (эзетимиб 10 мг). Курс лечения варьирует от 1,5 до 3 месяцев, под контролем биохимических показателей крови. Для коррекции липидного спектра крови больным с сопутствующими заболеваниями печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) в качестве альтернативы можно назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты, а также эссенциальные фосфолипиды.

Для улучшения реологических свойств крови используют препараты из группы низкомолекулярных гепаринов, в частности надропарин кальция в дозе 0,3 мл 1 раз в сутки в течение 2 месяцев. С целью антиокси-

Ингибирует синтез бактериальной РНК, необратимо связываясь с бета-субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы



РНК – рибонуклеиновая кислота, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

Рис. 10. Механизм действия рифаксими́на-альфа

■ Эшерихия коли ■ Клостридии
■ Бактероиды ■ Энтерококки
■ Другие энтеробактерии ■ Анаэробные кокки

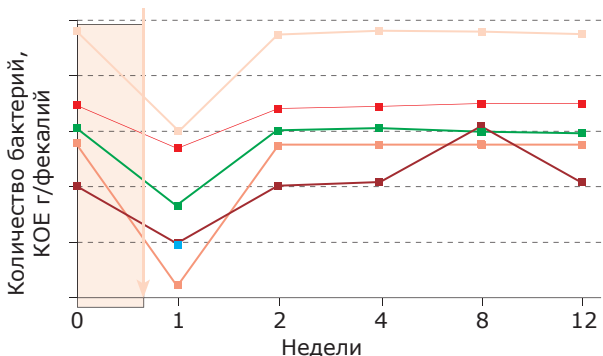
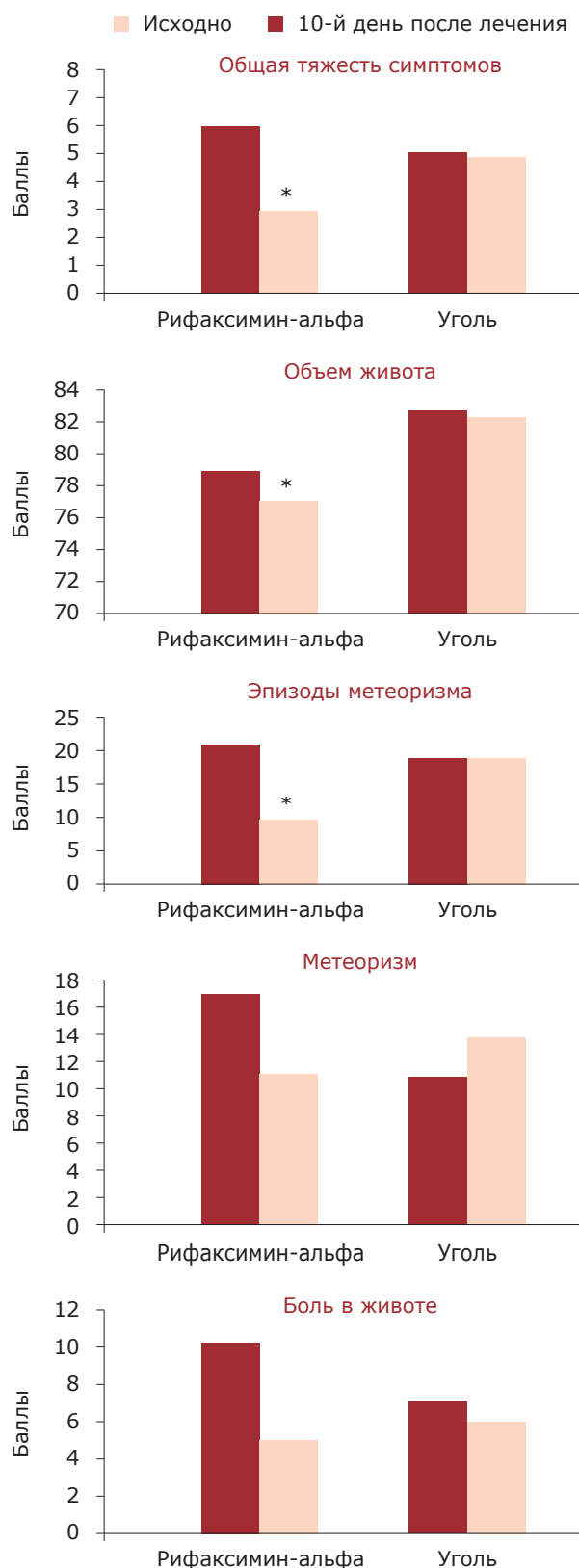


Рис. 11. Изменения в микрофлоре толстой кишки, вызванные пятидневным введением рифаксими́на-альфа 800 мг/день у здоровых добровольцев

дантной защиты применяют препарат триметазидин 20 мг 3 раза в сутки во время еды в течение 3 месяцев 2 раза в год, также оксиметилэтилпиридина сукцинат 100 мг в/в капельно, 1 раз в сутки в течение 2 недель.

Больным с сопутствующей АГ и ИБС с целью нормализации артериального давления и дилатации коронарных сосудов, а также улучшения перфузии внутренних органов назначают препараты нитро-



* $p < 0,05$.

Рис. 12. Выраженность симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта до лечения и на 10-й день после лечения рифаксимином-альфа

группы – изосорбида динитрат 10 мг 3 раза (максимально 20 мг 4 раза) в сутки бета-адреноблокаторы – атенолол 50–100 мг в сутки, метопролол 100 мг в сутки ингибиторы АПФ – моноприл 10 мг 2 раза (максимально 20 мг 2 раза) в сутки длительно блокаторы кальциевых каналов – верапамил 40 мг 3 раза (максимально 80 мг 3 раза) в сутки, амлодипин 10 мг в сутки.

Для устранения симптомов диспепсии необходимо назначать ферментные препараты – панкреатин (Креон) в дозе 10 000 ЕД 2–3 раза в день или 1 капсулу Креона 25 000 ЕД в день (при необходимости возможен прием и большей дозы, например разовая доза – 2–3 капсулы).

Для купирования болевого синдрома и явлений кишечной диспепсии, уменьшения эндотоксикоза и восстановления нормальной микрофлоры кишечника необходимым и обязательным условием успешной терапии МИК является санация толстой кишки. В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному антибиотику рифаксиминолу.

Рифаксимин-альфа имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Рекомендуется следующая схема приема препарата: 800–1200 мг/сут (2 таблетки по 200 мг 2–3 раза в сутки) в течение 7–10 дней. Рифаксимин-альфа демонстрирует практически полное отсутствие всасывания в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что при пероральном приеме рифаксиминола натошак в крови обнаруживается не более 0,4% от принятой дозы.

Минимальное всасывание действующего вещества в плазму крови снижает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы.

В последние десятилетия эффективность рифаксиминола активно изучалась в зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследованиях. Данные по эффективности применения рифаксиминола-альфа представлены на рис. 10–12 [16].

После проведения курса санации терапии необходимо применение пребиотиков и пробиотиков, кишечных прокинетики, миотропных спазмолитиков. Целесообразно назначение мебеверина, препарата с двойным действием. Мебеверин ликвидирует спазм гладких мышц кишки, но не вызывает гипотонию, что очень важно в лечении пожилых пациентов, у которых чаще имеет место гипотония толстой кишки.

Для уменьшения выраженности метеоризма эффективно применение комбинированного препарата алверина и симетикона (Метеоспазмил в дозе по 1 капсуле 2–3 раза в сутки).

Препаратом выбора для лечения запоров у пожилых больных является лактулоза (например, Дюфалак 30–100 мл в день). Преимущество этого препарата заключается в том, что он не требует дополнительного приема жидкости, не приводит к привыканию, не абсорбируется (поэтому его можно назначать при сахарном диабете), не вызывает

электролитных нарушений, эффективен при заболеваниях печени.

При запорах, сочетанных с патологией желчеотделения, хороший эффект дает комбинация прокинетики – метоклопрамида по 10 мг 3 раза в день за 15 минут до еды или домперидона 10 мг 3 раза в день перед едой с желчегонными средствами (Аллохол, Холензим, Хофитол) на срок до 2–3 недель.

С целью коррекции кишечной микрофлоры необходимо использовать пробиотики Бифиформ, Пробиформ, Линекс, Хилак форте 40–60 капель 3 раза в день, споробактерин 2–4 мл, длительность приема 2–3 недели. Из пребиотиков – Дюфалак в дозе 5–10 мл в сутки.

Заключение

Одним из проявлений патологического состояния толстого кишечника у больных с МС является микроскопический ишемический колит, для которого характерны такие симптомы, как боли в животе с преобладанием в левой подвздошной области, появляющиеся после еды, запоры, дискомфорт в животе и метеоризм. При осмотре сигмовидная кишка болезненная, спазмированная, а слепая кишка чаще расширена, характерен положительный симптом Образцова. Патогистологическими признаками МИК являются некрозы поверхностного эпителия, уменьшение числа бокаловидных клеток, очаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты и микроциркуляторные нарушения с развитием стазов, тромбозов и плазморрагий в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. При МИК используются консервативные методы лечения, как немедикаментозные (гиполипидемическая диета), так и медикаментозные, целью применения которых является исчезновение или уменьшение болей, выраженности диспепсических явлений, снижение уровня липидов плазмы крови, улучшение гемодинамических показателей. 

Литература

1. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 9. № 2. С. 67–71.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 2. С. 56–60.
3. Абулов М.Х., Ойноткинова О.Ш., Солдатова Г.С. Ишемические висцеральные синдромы при атеросклерозе брюшной аорты // Терапевтический архив. 1990. № 12. С. 31–34.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: Анахарсис, 2003.
5. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая абдоминальная ишемия: клинические проявления, диагностические возможности и тактика лечения // Терапевтический архив. 2000. № 2. С. 36–40.
6. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002.
7. Самсонова Н.Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: варианты клини-

NB

Лечение рифаксимин-альфа не вызывает развития клинически значимой бактериальной резистентности

- Рифаксимин-альфа не абсорбируется, поэтому его применение не приводит к развитию резистентных штаммов в других органах (например, в легких)
- Резистентность к рифаксими-ну-альфа формируется в хромосомных генах и соответственно не передается другим бактериям, резистентные штаммы нестабильны и неспособны колонизировать желудочно-кишечный тракт
- Высокая концентрация рифаксими-на-альфа в кишечнике препятствует развитию резистентных штаммов
- Резистентные штаммы быстро выводятся из кишечника после прекращения лечения

ческого течения, диагностика и лечение: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.

8. Moawad J., Gewertz B.L. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis // Surg. Clin. North Am. 1997. Vol. 77. № 2. P. 357–369.
9. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Парфенов А.И., Хомерики С.Г. Клинико-функциональные и морфологические изменения толстой кишки у больных с хронической абдоминальной ишемией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. Т. 5. № 15–16. С. 32–34.
10. Кузнецов М.Р., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клинические варианты и тактика лечения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1999. № 4. С. 35–39.
11. Поташев Л.В., Князев М.Д., Игнашев А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. Монография. Л.: Медицина, 1985.
12. Рабдиль О.С. Ишемическая болезнь кишечника // Клиническая медицина. 1994. № 11. С. 115–119.
13. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника: патофизиология, диагностика, лечение: пер. с англ. М.: Медицина, 1989.
14. Покровский А.В., Казанян П.О., Дюжиков А.А. Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения. Ростов-на-Дону: РостГУ, 1982.
15. Седов В.М., Гуло Л.Ф., Медов М.О., Хорошкина Л.П. Диагностика и лечение хронических ишемических поражений толстой кишки // Клиническая медицина. 1988. № 9. С. 104–106.
16. Gillis J.C., Brogden R.N. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria // Drugs. 1995. Vol. 49. № 3. P. 467–484.

Фармакоэкономическая оценка применения хондропротекторов в лечении остеоартроза

И.С. Сардарян¹, О.А. Громова^{2,3}, Т.Р. Гришина²

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

³ Институт микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Введение

Распространенность остеоартроза (ОА) составляет 10,5% [1]. Согласно оценке численности постоянного населения на 1 января 2013 г. (по данным Росстата), в России этим заболеванием страдает около 15 млн человек. Ежегодно регистрируется порядка 600 тыс. новых случаев ОА [2]. Согласно прогнозам, в ближайшие годы заболеваемость в популяции будет расти [3–5]. Распространенность ОА увеличивается с возрастом и чаще выявляется у женщин.

Основная опасность ОА заключается в том, что заболевание вызывает боль и дискомфорт при ходьбе, а при средней и тяжелой формах становится одной из ведущих причин инвалидизации и ограничения трудоспособности. Кроме того, купирование болевого синдрома и дорогостоящее хирургическое вмешательство, применяемое при тяжелых формах, приводят к значительным затратам бюджета [6–8].

Задачи лечения ОА состоят в том, чтобы устранить внешние причины, способствующие развитию ОА и его прогрессированию, уменьшить проявления реактивного артрита, улучшить обмен суставного хряща и восстановить функции пораженных суставов. Согласно международным рекомендациям для лечения ОА применяют симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие препараты [8].

Обычно пациентам с ОА назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), позволяющие снизить болевой синдром. Однако длительность применения этих препаратов ограничена, довольно частая коморбидность и прием других медикаментов приводят к повышению частоты побочных эффектов [9, 10].

Повышенный интерес к эффективному лечению с более оптимальным профилем безопасности связан с увеличением болевого синдрома, особенно у пожилых пациентов. В практике лечения больных ОА чаще используются структурно-модифицирующие препараты, влияющие на первопричину ОА – дегенеративные процессы с локализацией в хряще. Структурно-модифицирующие препараты (или хондропротекторы, ХП) стимулируют репаративный процесс в хрящевой ткани.

Пристальное внимание к вопросам лечения ОА подтверждается регулярными публикациями [11]. Однако до сих пор не было проведено российских срав-

нительных фармакоэкономических исследований структурно-модифицирующих препаратов для лечения ОА.

В связи с широкой распространенностью заболевания основной целью исследования стала фармакоэкономическая оценка лечения ОА коленного сустава ХП, отпускаемыми в России без рецепта. Наиболее используемые в нашей стране ХП безрецептурного отпуска – хондроитин, глюкозамин и их комбинации [12].

Материал и методы

Фармакоэкономическая оценка проводилась в несколько этапов:

- 1) поиск и обзор наиболее крупных сравнительных клинических исследований, а также европейских рекомендаций профессиональных сообществ ревматологов;
- 2) выделение наиболее изученных дозировок действующих компонентов современных эффективных ХП;
- 3) сравнение эффективных и рекомендованных схем лечения с указанными в инструкциях по медицинскому применению препаратов;
- 4) определение ХП безрецептурного отпуска, применение которого приводит к экономии денежных средств.

В качестве основных источников данных об эффективности лечения ОА коленного сустава с использованием изучаемых препаратов были проанализированы данные литературы в отношении сравнительных исследований. Источником данных о средней стоимости упаковок служила информация из независимого источника – базы данных IMS, февраль 2014 г. Литературный поиск сравнительных исследований по эффективности лечения ОА коленного сустава осуществляли в базе Pubmed по одновременному наличию ключевых слов в заголовках – chondroitin, glucosamine, knee, osteoarthritis. В результате было найдено свыше 30 ссылок на исследования и обзоры. Наиболее крупным исследованием (с участием 1583 пациентов) оказалось двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), продемонстрировавшее тенденцию к более высокой частоте ответа на терапию в группах глюкозамина, хондроитина и их комбина-

ции [13]. В группе пациентов с умеренной или тяжелой степенью выраженности боли эффективность комбинации глюкозамина и хондроитина была выше, чем в группе монотерапии, на 20%, различия статистически достоверны ($p = 0,002$). Доля пациентов с тяжелой степенью выраженности боли в выборке составила около 25%.

Что касается европейских рекомендаций профессиональных сообществ ревматологов, на официальном сайте EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига, ведущая ассоциация специалистов по лечению заболеваний суставов) были найдены опубликованные рекомендации на основе доказательного подхода к терапии ОА коленного сустава. Они были сформированы на основании доклада рабочей группы комитета по международным клиническим исследованиям (ESCISIT – EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials). Было проанализировано 497 исследований, опубликованных за три года, прошедших с момента выхода рекомендаций. Всего проанализировано 545 исследований, результаты которых были опубликованы с 1966 по 2002 г. Для каждого из них был определен уровень доказательности. Всего выделено 33 метода терапии ОА коленных суставов, проанализированы их эффективность и безопасность. Рекомендации EULAR, опубликованные еще в 2003 г., действуют и по сей день. Согласно выводам EULAR глюкозамин и хондроитин способны модифицировать структуру хряща и обладают симптоматическим действием. Степень доказанности их эффекта отмечена как высокая [8].

При изучении в ходе клинических исследований дозировок глюкозамина и хондроитина было определено, что наиболее изученной схемой является комбинация 1500 мг глюкозамина и 1200 мг хондроитина, разделенных на 3 приема в течение дня [13]. Указанный режим дозирования может быть обеспечен применением комбинации указанных действующих веществ в составе одного препарата Терафлекс® (ЗАО «Байер»), режим дозирования совпадает. Другой комбинированный препарат (Юнифарм Инк) также включает необходимые действующие вещества, но имеет иную дозировку этих веществ и схему приема согласно инструкции по медицинскому применению. Суточная доза, рекомендованная в инструкции по применению препарата, меньше дозы, рекомендованной в исследовании GAIT. Особенности форм выпуска и дозировок изучаемых препаратов представлены в табл. 1. Далее расчеты проводились по схеме дозирования, рекомендованной в наиболее масштабном исследовании GAIT.

В данном исследовании было решено сравнить затраты на существующие на рынке варианты комбинаций глюкозамина и хондроитина в одном лекарственном препарате безрецептурного отпуска.

Результаты

В процессе фармакоэкономического анализа рассчитывали прямые медицинские затраты на лечение ОА коленного сустава с использованием структурно-модифицирующих препаратов – комбинации глюкозамина и хондроитина. Затраты на визиты к врачу не учитывали, поскольку предполагалось, что они будут одинаковыми для всех изучаемых препаратов. В качестве исследуемых альтернатив изучали лекарственные препараты, отпускаемые без рецепта, поэтому источником данных о средней стоимости упаковки служила информация из независимого источника – базы данных IMS, февраль 2014 г. Количество упаковок на курс и стоимость курса лечения рассчитывали в соответствии с дозировками по исследованию (табл. 2) [13].

В ходе исследования учитывали расходы на схему лечения, рекомендованную в международных исследованиях. Поскольку в инструкциях двух препаратов определена различная длительность курса терапии, за основу был взят 6-месячный курс, который не противоречит инструкциям по применению обоих препаратов. Вместе с тем, если следовать международным нормам, опубликованным исследованиям и рекомендациям, необходимо увеличивать суточную дозу препарата производителя Юнифарм Инк по сравнению с указанной в инструкции. Проводимый экономический расчет не носит рекомендательный характер; решение о длительности курса, кратности приема и суточной дозе препаратов находится в компетенции лечащего врача.

Как видно из табл. 2, при расчете по данным клинического исследования использование препарата Терафлекс® (ЗАО «Байер») наиболее экономически выгодно. Экономия в среднем составляет 788 руб. за 1 курс лечения при оценке согласно клиническому исследованию. Схема лечения, отраженная в инструкции по применению препарата Терафлекс® (ЗАО «Байер»), полностью совпадает с данными исследования GAIT, удовлетворяющего высоким стандартам достоверности [13].

Обсуждение

ОА коленного сустава не только распространенное, но и прогрессирующее заболевание. В отсутствие лечения оно приводит к инвалидизации и резкому ухудшению качества жизни. Заболевание ложится тяжелым бременем как на бюджет здравоохранения,

Таблица 1. Формы и дозировки изучаемых препаратов (согласно инструкциям по их применению)

Препарат производителя	ЗАО «Байер»	Юнифарм Инк
Состав	Глюкозамин 500 мг Хондроитин 400 мг	Глюкозамин 500 мг Хондроитин 500 мг
Рекомендованная длительность курса лечения	3–6 месяцев	Не менее 6 месяцев
Режим дозирования	Первые 3 недели – 3 р/день, затем по 2 р/день по 1 капсуле	Первые 3 недели – 2 р/день, затем по 1 р/день по 1 таблетке

Таблица 2. Результаты минимизации затрат (исследование GAIT) [13]

Препарат	Упаковка 100 капсул (ЗАО «Байер»)	Упаковка 100 капсул (Юнифарм Инк)
Средняя стоимость упаковки, руб.*	1083	1229
Кратность приема в сутки	3	3
Количество упаковок на 6-месячный курс лечения	5,4	5,4
Стоимость курса, руб.	5848	6636
Разница с наиболее экономичным лечением, руб. (%)	0	+788 (13,5)

*IMS, февраль 2014 г.

так и на благосостояние пациента. Например, в Америке на поздних стадиях заболевания кумулятивные расходы на каждого пациента достигают десятков тысяч долларов [7]. Таким образом, целесообразно использовать весь арсенал имеющихся методов лечения ОА.

Необходимость проведения исследования обусловлена широким назначением структурно-модифицирующих препаратов в российской реальной практике, а также наличием на рынке разных лекарственных средств, предоставляющих возможность одновременного приема глюкозамина и хондроитина. Принимая во внимание результаты настоящего фармакоэкономического исследования, можно сделать вывод, что использование препарата Терафлекс® (ЗАО «Байер») в реальной практике лечения ОА коленного сустава может способствовать экономии денежных средств.

Компания-производитель «Байер» выпускает также форму Адванс, содержащую ибупрофен, рекомендованный Европейской антиревматической лигой для лечения остеоартроза. Однако в настоящем исследовании данная форма выпуска не учитывалась. Фармакоэкономический сравнительный анализ терапии препаратом, содержащим 3 компонента (ибупрофен, хондроитин и глюкозамин) и комбинации ибупрофена с препаратом, содержащим 2 ХП, не является целью проведенного исследования. Возможно, такое сравнение будет описано в ближайшем будущем. Одной из важных предпосылок к этому являются данные о том, что совместное применение ибупрофена и глюкозамина снижает анальгезирующую дозу ибупрофена в 2,4 раза [14].

Заключение

Результаты исследования убедительно демонстрируют экономию от применения одного комбинированного препарата Терафлекс® (ЗАО «Байер»). Среди указанных в статье комбинированных препаратов Терафлекс® – наиболее экономичный вариант лечения ОА коленного сустава. Применение препарата приводит к экономии в среднем 945 руб. на курс для каждого пациента.

Применение Терафлекса для лечения ОА коленного сустава целесообразно с фармакоэкономической точки зрения. 

Литература

1. Российское агентство медико-социальной информации <http://ria-ami.ru/news/53082>.

2. Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 4–10.
3. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases // Rheumatology. 2000. Vol. 39. Suppl. 2. P. 3–12.
4. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthritis. Rheum. 1998. Vol. 41. № 5. P. 778–799.
5. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Subcommittee on Aging. Center for Disease Control's role in combating the burden of arthritis. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.
6. Simon L.S. Osteoarthritis: a review // Clin. Cornerstone. 1999. Vol. 2. № 2. P. 26–37.
7. Ruiz D.Jr., Koenig L., Dall T.M. et al. The direct and indirect costs to society of treatment for end-stage knee osteoarthritis // J. Bone Joint Surg. Am. 2013. Vol. 95. № 16. P. 1473–1480.
8. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. № 62. P. 1145–1155.
9. Rostom A., Muir K., Dubé C. et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. № 7. P. 818–828.
10. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе // Лечащий врач. 2007. № 2. С. 50–56.
11. Долгова Е.А., Ракита Д.Р. Фармакоэпидемиология остеоартрита в Рязанской области // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6.
12. IMS, февраль 2014 г.
13. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 8. P. 795–808.
14. Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 307. № 2. P. 699–704.



24–26 марта 2014 года

XIX Конгресс

«Гепатология сегодня»



Открыт прием тезисов и регистрация на конгресс
Подробности на сайте **www.rsls.ru**

Адрес: г. Москва, 1-й Зачатьевский переулок, дом 4
зал «ИнфоПространство»

21 апреля 2014, Москва

Научно-практическая конференция

Новые возможности в лечении сердечной недостаточности



Председатели конференции:

Заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ, доктор медицинских наук, профессор Сидоренко Борис Алексеевич.

Руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор Терещенко Сергей Николаевич.

В программе конференции:

Доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАН, ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал.

Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро Краснопресненская, Смоленская, Баррикадная).

Начало работы конференции в 9.00.

Регистрация и более подробная информация:

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Участие в конференции бесплатное,
по предварительной регистрации.

Технический организатор

EEC Medical
Educational Event Coordinator