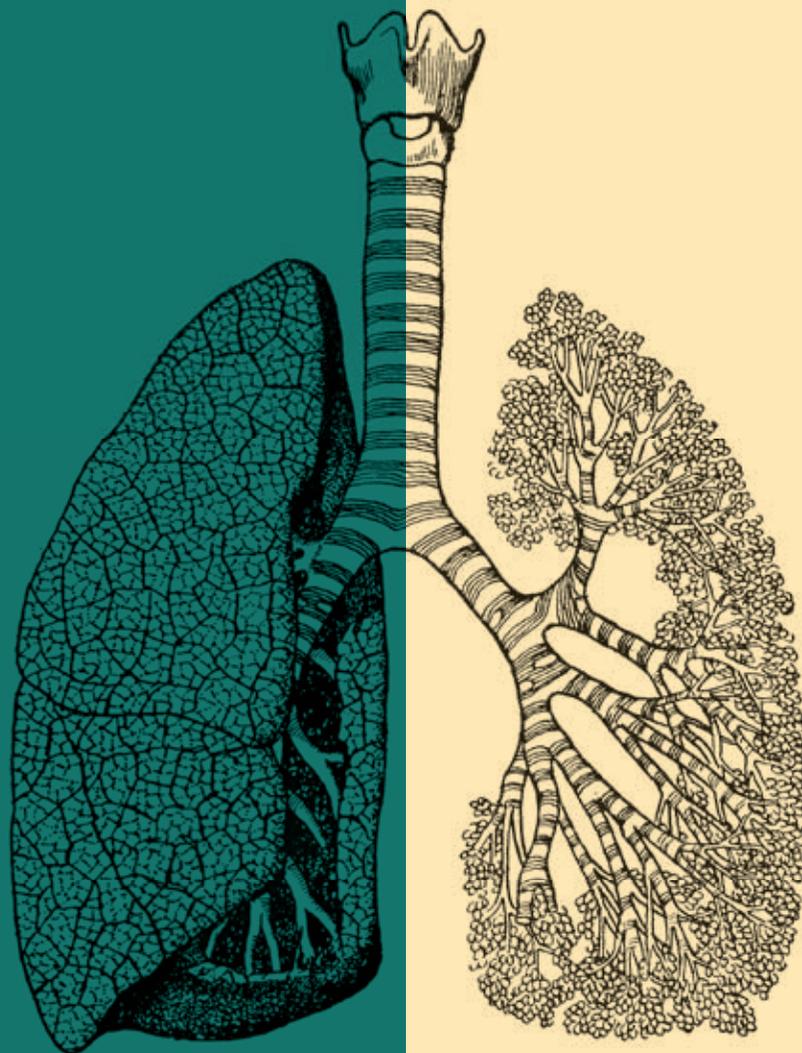


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

пульмонология  
и оториноларингология №2, 2017



№

14

Место фитопрепаратов  
в комплексной терапии  
острых поствирусных  
риносинуситов

4

Противоотечный  
эффект косметического  
геля как способ  
транскутанного  
влияния на назальную  
обструкцию

8

Современные  
представления  
о преимуществах  
макролидных  
антибиотиков

40



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Воздуха хватит на всех!



Монтелукаст  
**Алмонт**



**4 мг** №28, №98  
**5 мг** №28, №98  
**10 мг** №28, №98

**БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ\***  
**БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**  
**И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА** 1,2,3,4

1. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / Медицинский совет. – 2013; 1: 34–41. 2. GINA 2016. 3. Национальная программа Бронхиальная астма у детей. «Стратегия лечения и профилактика», 2012 г. 4. ARIA 2012 \***Базисная терапия** – противовоспалительная терапия, под которой понимают регулярное, длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей

**Алмонт. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.** Торговое название препарата: Алмонт. Международное непатентованное название: монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки жевательные: 4 мг или 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой - 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и подростков с 15-ти лет, включая: -предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания; -лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте; -предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой; -облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита (у взрослых и подростков с 15-ти лет). Таблетки жевательные 4 и 5 мг: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей, включая: -предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (для детей от 2-х лет и старше); -лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (для детей от 6-ти лет и старше); -предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (для детей от 2-х лет и старше); -облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у детей с 2-х лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к активному или какому-либо вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг), до 6-ти лет (для дозировки 5 мг), до 15 лет (для дозировки 10 мг); пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; для дозировки 4 и 5 мг - фенилкетонурия (содержит аспартам). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Для дозировки 4 и 5 мг: Внутрь, таблетку следует разжевывать. Препарат Алмонт следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Для дозировки 10 мг: Внутрь, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Взрослым и подросткам с 15-ти лет принимать 1 таблетку препарата Алмонт 10 мг в день вечером. При бронхиальной астме или бронхиальной астме и аллергическом рините: Для детей в возрасте от 2 до 6 лет - 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки вечером, Для детей в возрасте от 6 до 14 лет - 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки вечером, При аллергическом рините: Для детей в возрасте от 2 до 6 лет - 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки и для детей в возрасте от 6 до 14 лет - 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки в индивидуальном режиме в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. Не требуется коррекции дозы внутри данных возрастных групп. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (Полная информация – см.инструкцию по применению):** инфекции верхних дыхательных путей, повышение склонности к кровотечениям, реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, эозинофильная инфильтрация печени, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, раздражительность, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, диарея, сухость во рту, увеличение активности АЛТ и АСТ, крапивница, кожный зуд, артралгия, миалгия, недомогание, Срок годности: 3 года.Условия отпуска: отпускается по рецепту, Рег.номер: ЛП-002647, ЛП-002407.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.  
**Для информирования специалистов здравоохранения.** Не для демонстрации пациентам, Реклама.

ALMO-RU-00004-DOC

За дополнительной  
информацией обращайтесь:  
ООО ТЕВА, Россия, 115064  
Москва ул. Валовая, д. 35  
Тел.: +7 495 644-22-34  
Факс: +7 495 644-22-35

**TEVA**

Эффективная  
фармакотерапия. 14/2017.  
Пульмонология  
и оториноларингология. № 2

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**  
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**  
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**  
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ  
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА  
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ  
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА  
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ  
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС  
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН  
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН  
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ  
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ  
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ  
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ  
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН  
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления  
«Пульмонология и оториноларингология»**  
А.А. ВИЗЕЛЬ, В.В. ВИШНЯКОВ,  
Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, Н.М. НЕНАШЕВА,  
М.А. ПАНЯКИНА, Е.В. ПЕРЕДКОВА,  
В.И. ПОПАДЮК

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор  
А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы  
В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Руководитель проекта  
«Пульмонология и оториноларингология»  
М. ТИШИН (m.tishin@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС  
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА  
Корректор Е. САМОЙЛОВА  
Дизайнер Н. НИКАШИН  
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 10 500 экз.

Выходит 5 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс  
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции  
журнала. Мнение редакции может  
не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны  
быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором. Информация  
размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в перечень рецензируемых научных изданий ВАК  
и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Клинические исследования

- В.И. ПОПАДЮК, И.А. КОРШУНОВА, А.И. ЧЕРНОЛЕВ  
Синупрет в комплексной терапии острых поствирусных риносинуситов 4
- А.Б. КИСЕЛЕВ, А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Т.Г. ТОЛСТИКОВА,  
В.А. ЧАУКИНА, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Н.А. ЖУКОВА  
Транскутанная терапия назальной обструкции, сопровождающей  
интермиттирующий аллергический и острый инфекционный ринит 8
- В.И. ПОПАДЮК, М.В. ИЛЬИНСКАЯ, О.А. ШЕВЕЛЕВ, И.В. КАСТЫРО  
Интенсивность острой боли и изменения variability сердечного ритма при проведении тонзиллэктомии 14
- А.И. ЧЕРНОЛЕВ, В.И. ПОПАДЮК, И.А. КОРШУНОВА, А.В. БИЦАЕВА  
Диагностические и клинические особенности  
новообразований наружного уха 20
- С.В. НЕДОГОДА, В.В. ЦОМА, А.А. ЛЕДЯЕВА, В.Ю. ХРИПАЕВА  
Современные возможности терапии ХОБЛ в России:  
от клинических рекомендаций к реальной практике 24

## Лекции для врачей

- Н.П. КНЯЖЕСКАЯ  
Фенотипы бронхиальной астмы и антагонисты лейкотриеновых рецепторов  
(монтелукаст) 34

## Медицинский форум

- Макролиды на современном этапе: привычная практика  
или обоснованный выбор? Вопрос экспертам 40

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

**for Pulmonology & Otorhinolaryngology**

N.P. KNYAZHESKAYA,

N.M. NENASHEVA,

M.A. PANYAKINA,

Ye.V. PEREDKOVA,

V.I. POPADYUK,

V.V. VISHNYAKOV,

A.A. VIZEL

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Head of Advertising Department**

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

**Advertising Manager**

M. TISHIN

m.tishin@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

- V.I. POPADYUK, I.A. KORSHUNOVA, A.I. CHERNOLEV  
Sinupret in a Combination Therapy of Acute Post-Viral Rhinosinusitis 4
- A.B. KISELEV, A.Yu. OVCHINNIKOV, T.G. TOLSTIKOVA,  
V.A. CHAUKINA, N.A. MIROSHNICHENKO, N.A. ZHUKOVA  
Transcutaneous Therapy of Nasal Obstruction Accompanying Intermittent  
Allergic and Acute Infectious Rhinitis 8
- V.I. POPADYUK, M.V. ILJINSKAYA, O.A. SHEVELYOV, I.V. KASTYRO  
The Intensity of Acute Pain and the Changes of Heart Rate  
Variability during Tonsillectomy 14
- A.I. CHERNOLEV, V.I. POPADYUK, I.A. KORSHUNOVA, A.V. BITSAYEVA  
Clinical and Diagnostic Peculiarities of Tumors of External Ear 20
- S.V. NEDOGODA, V.V. TSOMA, A.A. LEDYAYEVA, V.Yu. KHRIPAYEVA  
Current Opportunities in Treatment of COPD in Russia:  
from Clinical Recommendation to Reality 24

## Clinical Lectures

- N.P. KNYAZHESKAYA  
The Phenotypes of Asthma and the Antagonists  
of Leukotriene Receptors (Montelukast) 34

## Medical Forum

- Macrolides at the Present Stage:  
a Common Practice or Reasonable Choice? Ask Experts 40



Российский конгресс  
с международным участием

# ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

20-21 ноября 2017

Здание Правительства Москвы

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ

- Технологии диагностики в реабилитации
- Фармакотерапия в реабилитации
- Доказательная медицина и медицинская реабилитация
- Высокие технологии, применение экзоскелетов в реабилитации
- Ортезирование и протезирование в реабилитации
- Реабилитация пациентов с головокружениями и нарушениями равновесия
- Реабилитация пациентов со спастичностью
- Реабилитация пациентов с нарушениями метаболизма
- Реабилитация пациентов со спинальной травмой
- Реабилитация пациентов с травматическим повреждением головного мозга
- Реабилитация после спортивных травм
- Роботизированная терапия
- Реабилитация пациентов с болевыми синдромами
- Реабилитация пациентов с нарушением функции ходьбы
- Реабилитация пожилого пациента
- Реабилитация в педиатрической практике
- Реабилитация пациентов с нарушением высших психических функций
- Реабилитация пациентов с нарушением мочеиспускания
- Реабилитация пациентов с онкологическими заболеваниями

Подробная информация на сайте:  
[frm-congress.ru](http://frm-congress.ru)

Информационная поддержка:



Технический организатор:  
ООО «МЦРК»  
vasileva-icrk@mail.ru  
8-495-637-68-98



# Синупрет в комплексной терапии острых поствирусных риносинуситов

В.И. Попадюк, И.А. Коршунова, А.И. Чернолев

Адрес для переписки: Валентин Иванович Попадюк, lorval04@mail.ru

*Синупрет, действуя на многие патогенетические звенья воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, способствует сокращению сроков применения базовой терапии ( $p < 0,05$ ). Как следствие, снижаются стоимость лечения, риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне длительного комплексного применения препаратов. Кроме того, при использовании Синупрета отмечается более быстрая регрессия клинических проявлений. Побочные эффекты отсутствуют. Препарат клинически эффективен в комплексном лечении острого поствирусного риносинусита.*

**Ключевые слова:** острый риносинусит, воспалительные заболевания околоносовых пазух, Синупрет

Острый риносинусит, относящийся к числу наиболее распространенных заболеваний, имеет различную этиологическую природу (вирусную, бактериальную, грибковую) и развивается под воздействием аллергенов, неблагоприятных факторов окружающей среды.

Согласно имеющимся данным, среди тех, кто обратился за помощью в поликлинические лечебные учреждения и был госпитализирован в оториноларингологические отделения, преобладали пациенты с заболеваниями околоносовых пазух – от 15 до 62% [1]. Сказанное подтверждает актуальность данной проблемы и важность своевременной диагностики и эффективного лечения острого риносинусита [2]. Обычно острый риносинусит развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Вторичная бактериальная инфекция полости носа и околоносовых пазух после перенесенной вирусной инфекции развивается у 0,5–2% взрослых и 5% детей. В 2–10% случаев острый риносинусит бак-

териальной этиологии, в 90–98% – вирусной.

В процессе репродукции вируса происходит цитопатическое воздействие на клетки мерцательного эпителия, что провоцирует его морфофункциональную дисфункцию и приводит к уменьшению активности мукоцилиарного транспорта, гиперпродукции секрета бокаловидных клеток и снижению специфической и неспецифической резистентности.

Согласно международным и отечественным рекомендациям, препаратами выбора при лечении острых риносинуситов являются антибиотики [3–5], иммунокорректирующие препараты. Возможно и применение мукоактивных средств. Поиск новых лекарственных препаратов продолжается. Необходимо также создание схем лечения, направленных на быстрое купирование местных и общих признаков воспаления и повышение активности иммунной системы.

В данном контексте особого внимания заслуживает фитопрепарат Синупрет, успешно применяемый при заболеваниях носа и околоносовых пазух [6–8]. Синупрет оказы-

вает не только секретолитическое, но и противовоспалительное, иммуномодулирующее, антибактериальное действие. На фоне применения препарата ускоряется мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки [6, 9–12]. Широкий спектр действия Синупрета обусловлен входящими в его состав лекарственными растительными компонентами.

Результаты исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирующий эффект фитопрепарата в каплях (экстракт из цветков первоцвета и вербены) в отношении вирусов гриппа А, парагриппа 1-го типа и респираторно-синцитиального вируса (РСВ) [6–8, 12]. Фитопрепарат в каплях *in vitro* оказывал иммуномодулирующее действие: стимулировал фагоцитоз гранулоцитов и моноцитов крови, способствовал повышению концентрации интерлейкина 1-бета, ингибированию циклооксигеназы, снижению образования медиатора воспаления простагландина E [13, 14]. В исследованиях *in vitro* выявлена высокая противовирусная активность препарата Синупрет в отношении как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов. В частности, компоненты препарата Синупрет опосредованно ингибируют репликацию нуклеиновых кислот широкого спектра вирусов: гриппа А, гриппа штамма H1N1, гриппа подгруппы A/California/07/2009 (H1N1), парагриппа группы 3, риносинцитиального вируса, РСВ штамма Лонг, риновируса человека типа В подтипа 14, вируса Коксаки подгруппы А9 и аденовируса С подтипа 5 [13, 14]. В исследовании *in vitro* сравнивали синтетические противовирусные препараты амантадин и рибавирин [13, 14]. Экстракты травы вербены (в разведении 1:50) ингибировали об-



разование колоний вирусов в клеточной культуре с дозозависимым эффектом: на 58% – вирус парагриппа 1-го типа, на 62% – вирус гриппа/A/Chile 1/83, на 80% – РСВ.

Высокое фармацевтическое качество Синупрета обусловлено концепцией фитониринга – инновационного подхода к производству фитопрепаратов (раскрытие механизмов воздействия растений). Эффективность и безопасность препарата обеспечиваются за счет высококачественного первичного материала, контроля и соблюдения требований к составу (точная идентификация) и чистоте компонентов, стандартизованного процесса производства с использованием современной технологии (мягкий процесс получения препарата без температурного стресса предотвращает нежелательные изменения активных компонентов) [14, 15]. Секретолитические свойства Синупрета реализуются с помощью двух механизмов – непрямого секретолитического (обусловлен эффектами сапонинов) и рефлекторного отхаркивающего действия (активация *nervus vagus*) [11]. Стимуляция сапонидами секреторных клеток слизистой оболочки носа и околоносовых пазух приводит к снижению вязкости секрета [6, 11]. Кроме того, фитопрепарат повышает активность реснитчатого эпителия, ускоряя тем самым эвакуацию секрета из верхних дыхательных путей и устраняя мукостаз [6–8, 11]. Экстракты растений, входящие в состав Синупрета, способны блокировать фазу экссудации и уменьшать проницаемость сосудистой стенки. В результате уменьшается отек слизистой оболочки полости носа, облегчается эвакуация секрета из околоносовых пазух, восстанавливаются дренаж и вентиляция околоносовых пазух, устраняется заложенность носа, нормализуется защитная функция эпителия дыхательных путей [6, 11]. Противовоспалительный и противоотечный эффекты Синупрета обусловлены действием сапонинов экстракта щавеля и первоцвета, которые подавляют активность циклооксигеназы, а следовательно, тормозят синтез медиатора воспаления – простагландина E2 [15].

Противовоспалительный и противоотечный эффекты препарата сопоставимы с таковыми высокоэффективного противовоспалительного вещества фенилбутазона [13, 15].

Фитопрепарат нормализует мукоцилиарный транспорт слизистых оболочек – основного механизма их защиты и самоочистки [9]. Благодаря комплексному воздействию на все звенья патогенеза острого риносинусита фитопрепарат способствует эффективной санации околоносовых пазух [9, 10].

### Материал и методы

Для оценки динамики течения острого поствирусного риносинусита мы наблюдали 210 пациентов, применявших препарат Синупрет одновременно с базовой терапией, в амбулаторно-поликлинических условиях и оториноларингологическом отделении на клинической базе кафедры оториноларингологии медицинского института Российского университета дружбы народов в течение 2016 г. Диагноз острого поствирусного риносинусита был поставлен врачами-оториноларингологами на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов физикального обследования, рентгенологических методов исследования околоносовых пазух. Пациентам первой группы (n = 110) назначали базовую терапию: сосудосуживающие капли в нос от пяти до семи дней, противовирусные препараты вследствие выраженных проявлений острой респираторной вирусной инфекции и антибактериальные препараты для предотвращения бактериальных осложнений от пяти до десяти дней в зависимости от тяжести течения заболевания. Пациенты второй группы (n = 100) помимо базовой терапии принимали Синупрет по два драже три раза в сутки десять дней. Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести течения заболевания. Эффективность назначаемого лечения оценивалась на основании динамики жалоб, наличия изменений со стороны слизистой оболочки полости носа. Осмотр пациентов про-

водился при первичном обращении, через три дня, на пятые, седьмые и десятые сутки после первичной консультации.

### Результаты и обсуждение

Побочных эффектов на фоне приема препарата Синупрет не наблюдалось. Положительный результат отмечался с пятого дня лечения (таблица). Так, свободное дыхание зарегистрировано у 33,6% пациентов первой группы и 45% – второй. Гнойное отделяемое отсутствовало у 34,6% пациентов первой группы и 56% – второй. Купирование боли в области околоносовых пазух на пятый день лечения имело место у 72,7% пациентов с базовой терапией и 83% пациентов, принимавших в дополнение к ней Синупрет.

К седьмому дню лечения в первой группе жалобы на затрудненное носовое дыхание оставались у 38,2% пациентов, на наличие отделяемого из полости носа – у 35,7%, на боль – у 9%. На фоне приема препарата Синупрет через неделю от начала лечения незначительная заложенность носа зафиксирована у 12,1% больных, выделения из полости носа – у 8,9%. К десятому дню наблюдения у пациентов второй группы жалобы в отношении ЛОР-органов отсутствовали.

Необходимо отметить, что улучшение общего состояния и купирование местных проявлений риносинусита в группах происходили по-разному. Сроки базовой терапии в группах были неодинаковыми, но менее пяти дней антибактериальные препараты никто не применял. 13,6% пациентов первой группы

Таблица. Динамика клинических проявлений заболевания у пациентов разных групп, %

Жалобы	Группа	Дни заболевания				
		1	3	5	7	10
Затруднение носового дыхания	первая	100	82,7	66,4	38,2	10,9
	вторая	100	80	55	14	0
Гнойные выделения из полости носа	первая	86,4	80	65,4	30,9	8,2
	вторая	91	68	44	9	0
Боль в области проекций околоносовых пазух	первая	61	46,4	27,3	5,4	0
	вторая	72	39	17	0	0



получали базовые препараты пять дней, 9% – шесть дней, 58,2% – семь дней. В группе Синупрета 83,4% пациентов прекратили прием базовых препаратов из-за регресса жалоб и купирования клинической картины острого риносинусита в течение пяти дней.

### Выводы

Как показали результаты исследования, препарат растительно-

го происхождения Синупрет хорошо переносится пациентами, способствует быстрому регрессу клинических проявлений острого поствирусного риносинусита, а также эффективен в комплексной терапии острого поствирусного риносинусита.

У пациентов с острым риносинуситом, принимавших Синупрет, отмечались более быстрое выздоровление и восстановление трудо-

способности в отличие от тех, кто получал только базовую терапию. Синупрет, действуя на многие патогенетические звенья воспаления в полости носа и околоносовых пазухах, способствует сокращению сроков применения базовой терапии. Как следствие, уменьшается риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне длительного использования комбинации групп препаратов. ☺

### Литература

1. Попадюк В.И., Бицаева А.В., Фомина А.В. Организация и качество амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи, оказанной пациентам с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух (по данным социологического опроса) // Медицинский совет. 2014. № 15. С. 10–12.
2. Лопатин А.С. Острый риносинусит. Всегда ли необходимо назначение антибиотиков? // Медицинская кафедра. 2002. № 4. С. 50–54.
3. Попадюк В.И., Чернолев А.И., Коршунова И.А. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов кларитромицина при лечении бактериального синусита // Медицинский совет. 2014. № 15. С. 18–23.
4. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. № 4. P. 482–492.
5. Edelstein P.H. Pneumococcal resistance to macrolides, lincosamides, ketolides, and streptogramin B agents: molecular mechanisms and resistance phenotypes // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 38. Suppl. 4. P. S322–S327.
6. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха // Российская ринология. 2002. № 3. С. 38–42.
7. Гаращенко Т.И. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух // РМЖ. 2001. Т. 9. № 19. С. 812–816.
8. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Детский доктор. 2001. № 4. С. 25–29.
9. Рихельман Г., Лопатин А.С. Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка // Российская ринология. 1994. № 4. С. 33–37.
10. Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Алексеевская О.А. и др. Исследование цилиарной активности как метода экспертной оценки фармакологического воздействия на слизистую оболочку респираторного типа // Российская ринология. 2008. Т. 16. № 2. С. 44–45.
11. Stiernia P.L.E. Physiology mucociliary clearance and neural control // Diseases of the sinuses: diagnosis and management / ed. by D.W. Kennedy, W.E. Bolger, S.J. Zinreich. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2001. P. 35–36.
12. Пискунов С.З., Завьялов Ф.Н., Саликов А.В. Применение Синупрета в лечении экссудативного среднего отита // Российская ринология. 2008. Т. 16. № 3. С. 4–10.
13. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections // Phytomedicine. 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–7.
14. Marz R.W., Ismail C., Popp M.A. Action profile and efficacy of a herbal combination preparation for the treatment of sinusitis // Phytotherapy. 1999. Vol. 149. P. 202–208.
15. Stiernia P., Tracencu I., Georen S. et al. Positive effect of anti-inflammatory treatment in a murine model of bacterial rhinosinusitis. 19<sup>th</sup> Congress of the European Rhinologic Society (ERS) and the XXII I.S.I.A.N. Ulm, Germany, 2002.

### Sinupret in a Combination Therapy of Acute Post-Viral Rhinosinusitis

V.I. Popadyuk, I.A. Korshunova, A.I. Chernolev

*Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Valentin Ivanovich Popadyuk, lorval04@mail.ru

*By acting on multiple pathogenetic arms of inflammatory process in the nasal cavity and paranasal sinuses, Sinupret contributes to reducing duration of using basic therapy ( $p < 0.05$ ). As a consequence, it lowers cost of treatment, risk of developing GI-tract related complications due to a long-term combined drug administration. Moreover, clinical manifestations were relieved more rapidly after using Sinupret. No side effects were recorded. Sinupret was clinically effective in a combination therapy of acute post-viral rhinosinusitis.*

**Key words:** acute rhinosinusitis, inflammatory diseases of paranasal sinuses, Sinupret

Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

# Синупрет®

Рег. уд. П № 014247/01, 014247/02



- Устраняет заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений



Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)

\*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет  
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

РЕКЛАМА





<sup>1</sup> Новосибирский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Новосибирский  
институт  
органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения  
РАН

# Транскутанная терапия назальной обструкции, сопровождающей интермиттирующий аллергический и острый инфекционный ринит

А.Б. Киселев<sup>1</sup>, А.Ю. Овчинников<sup>2</sup>, Т.Г. Толстикова<sup>3</sup>, В.А. Чаукина<sup>1</sup>,  
Н.А. Мирошниченко<sup>2</sup>, Н.А. Жукова<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Виктория Александровна Чаукина, vict.chau@mail.ru

*Представлены результаты исследования противоотечного эффекта косметического геля как способа транскутанного влияния на назальную обструкцию при интермиттирующем аллергическом и остром инфекционном рините. Результаты доклинического исследования с использованием крыс линии Wistar на модели острого формалинового риносинусита подтвердили морфологически наличие противоотечного и противовоспалительного эффекта со стороны слизистой оболочки полости носа при наружном нанесении геля на область наружного носа. Клиническое исследование методом передней активной риноманометрии продемонстрировало улучшение носового дыхания через 20 минут после нанесения геля на кожу спинки носа при остром инфекционном и интермиттирующем аллергическом рините. Впервые доказана возможность влияния на назальную обструкцию посредством нанесения действующего средства на кожный покров.*

**Ключевые слова:** назальная обструкция, острый инфекционный ринит, аллергический ринит

Сосудосуживающие препараты относятся к одним из самых назначаемых в оториноларингологии. Независимо от продолжительности действия (короткое или пролонгированное), а также способа приема (интраназально или перорально), такие лекарственные средства широко используются в комплексном лечении острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Поскольку прием

пероральных деконгестантов часто сопровождается достаточно серьезными системными нежелательными явлениями, пациентам, как правило, рекомендуют деконгестанты интраназального применения [1]. Быстрый и продолжительный противоотечный эффект востребован в рамках патогенетического и симптоматического направлений лечения как при гнойном, так и при аллергическом воспалении [2]. Интраназальные деконгестанты относятся к без-

рецептурным формам, поэтому повсеместно распространено бесконтрольное использование сосудосуживающих капель и спреев. Их неограниченное применение привело к повсеместному распространению нафтизиновой зависимости, которая является прямым следствием синдрома отмены интраназальных деконгестантов [1–3].

Избежать пагубного влияния противоотечной терапии на состояние реснитчатого эпителия, предотвратить развитие нафтизиновой зависимости можно, если, с одной стороны, исключить прямой контакт препарата со слизистой оболочкой полости носа, с другой – устранить паретическое расширение венозной подслизистой сети без нарушения артериального кровоснабжения слизистой оболочки полости носа. Решить эти задачи помогает комплекс низкомолекулярного гликозаминогликанового полимера и гиалуроновой кислоты, именуемый R-комплексом (R-GEL для всей семьи «Антинасморк», ООО «Инновационные технологии здоровья», Россия). Противоотечный эффект со стороны слизистой оболочки полости носа – это ответ на нанесение геля на кожный покров наружного носа и кожный покров в зоне проекции параназальных синусов. В состав



комплекса не входят фармацевтические субстанции. В полном составе этот комплекс был выделен из косметической маски по уходу за кожей лица. Помимо выраженного косметического воздействия на кожу лица данный комплекс обладает эффектами, имеющими клиническое значение в оториноларингологии.

**Цель** исследования – доказать наличие клинически значимых эффектов со стороны слизистой оболочки полости носа, носового дыхания при нанесении многокомпонентного состава R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на кожный покров в области наружного носа и в проекции параназальных синусов.

Исследование включало два этапа:

- I этап – доклиническое исследование безопасности, эффективности многокомпонентного состава R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при нанесении на кожный покров в области наружного носа крыс с острым экспериментальным риносинуситом;
- II этап – клиническое исследование эффективности, переносимости многокомпонентного состава R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при нанесении на кожный покров в области наружного носа при остром инфекционном и аллергическом рините.

### Материал и методы: I этап

Эксперименты на животных проведены в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), со ст. 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161), Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Морфологическое исследование проведено методом световой микроскопии в проходящем свете на микроскопе AxioScope 40 (Карл Цейс) при окраске парафиновых срезов гематоксилином и эозином. В эксперименте

было задействовано 40 самцов крыс линии Wistar, полученных из вивария Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН». Экспериментальные животные содержались при постоянном доступе к корму и воде – использовался полный рацион экструдированного брикетированного корма («Чара», Россия, ГОСТ на корм Р 50258-92) и питьевая вода, при температуре 20–22 °С, световом режиме «12 часов свет – 12 часов темнота», в отдельных пластмассовых клетках с решетчатыми крышками из нержавеющей стали, с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки, по пять крыс в каждой клетке.

Животных рандомизировали на четыре группы поровну:

- ✓ первая группа – интактные животные;
- ✓ вторая группа – острый риносинусит;
- ✓ третья группа – острый риносинусит + однократное нанесение препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» по 0,3 мл;
- ✓ четвертая группа – только нанесение по 0,3 мл препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на поверхность носа (без риносинусита).

Гистологический материал забирали через 15 и 30 минут после нанесения препарата.

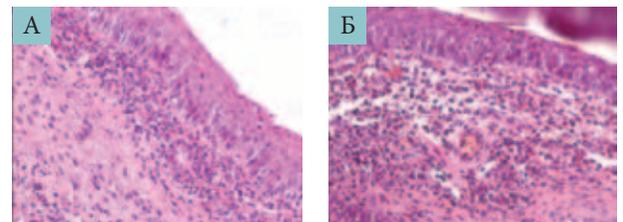
Нанесение осуществляли путем втирания в наружный нос и по поверхности обеих пазух носа и носового хряща.

Каждой особи, за исключением животных первой и четвертой групп, однократно интраназально вводили 7,5%-ный формалин 20 мкл в каждый носовой ход однократно для воспроизведения острого риносинусита. Животные подвергались эвтаназии через 15 и 30 минут после индукции ОРС путем декапитации. Для морфологического исследования использовались носы крыс с перегородкой и эпидермисом, которые фиксировали в 10%-ном растворе формалина, подвергали стандартной обработке на гистологическом комплексе MICROM

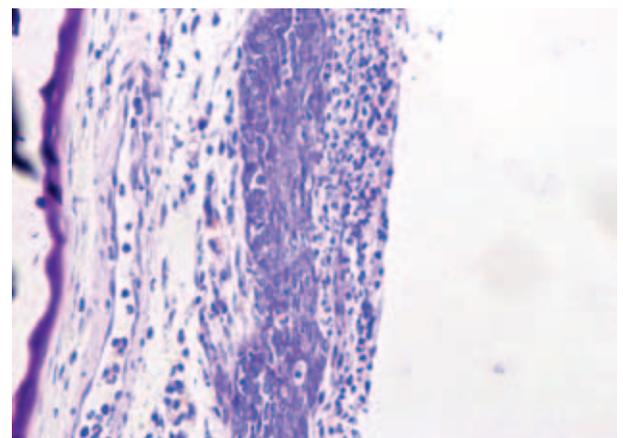
с последующей заливкой в парафиновые блоки.

### Результаты и обсуждение: I этап

Результаты гистологического исследования противовоспалительной активности препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на модели острого риносинусита показали, что изначальный отек, полнокровие и воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек (рис. 1) полости носа уменьшаются через 15 минут после нанесения геля, а через 30 минут практически купируются. Исходно в этой группе в инфильтрате подслизистого слоя преобладающими элементами были сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы и тучные клетки. В носовых ходах определялось гнойное содержимое из слущенных клеток и лейкоцитов (рис. 2). В эпителио-



**Рис. 1.** Слизистая оболочка носа после введения формалина. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация и отек подслизистой. Гидропическая дистрофия эпителиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение: А – 100-кратное, Б – 400-кратное)



**Рис. 2.** Слизистая оболочка носа после введения формалина. Выраженная инфильтрация нейтрофилами поверхностных слоев эпителия, отек подслизистой. Окраска толуидиновым синим, 400-кратное увеличение



цитах выявлялась гидропическая дистрофия. После нанесения геля уменьшались отек слизистой оболочки, воспалительно-клеточная инфильтрация, полость носа очищалась от гнойного содержимого. Через 30 минут после втирания препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» наблюдалась незначительная инфильтрация подслизистой лимфоцитами. Скопления сегментоядерных лейкоцитов, отека подслизистого слоя, выраженных признаков воспалительного процесса не зарегистрировано. Морфологическая картина на 30-й минуте нанесения геля максимально приблизилась к таковой у интактных животных (рис. 3).

При гистологическом изучении влияния самого препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк»

(четвертая группа) при втирании в наружный нос и в проекции челюстных пазух в слизистой оболочке полости носа не выявлено патологических изменений. Строение слизистой оболочки, состоящей из однослойного многослойного призматического эпителия и собственной пластинки, представленной рыхлой волокнистой соединительной тканью, аналогично таковому у интактных животных. Тучные клетки в незначительном количестве локализованы, как и в группе интактного контроля, в собственной пластинке эпидермиса. Остатки препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» выявлены на поверхности эпидермиса.

### Материал и методы: II этап

Этот этап представлял собой простое клиническое открытое рандомизированное сравнительное исследование. Были сформированы две группы – основная и контрольная по 50 больных в каждой. Каждая группа подразделялась на две подгруппы:

- первая подгруппа (основная): острый инфекционный ринит, легкая и средняя степень тяжести заболевания;
  - вторая подгруппа (контрольная): острый инфекционный ринит, легкая и средняя степень тяжести;
  - третья подгруппа (основная): аллергический интермиттирующий ринит, легкая и средняя степень тяжести;
  - четвертая подгруппа (контрольная): аллергический ринит, легкая и средняя степень тяжести.
- Основную и контрольную подгруппы составили больные в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом острого инфекционного ринита, температурой тела 37,0–38,0 °С, скоростью оседания эритроцитов < 25 мм/ч, аллергическим ринитом средней степени тяжести.

Схема исследования включала в себя:

- сбор жалоб и анамнеза;
- осмотр;

- физикальные и инструментальные методы исследования ЛОР-органов;
- анализ результатов обследования и оценку их соответствия критериям включения в наблюдение и исключения из исследования;
- принятие решения о включении в исследование;
- получение информированного согласия пациента;
- нанесение R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на кожу лица в проекции наружного носа.

Проведена объективная оценка клинической эффективности R-GEL для всей семьи «Антинасморк» с помощью передней активной риноманометрии через 30 минут после нанесения геля. В контрольных группах аналогичная оценка носового дыхания выполнена через 30 минут после нанесения сосудосуживающего средства интраназально.

### Результаты и обсуждение: II этап

В подгруппах пациентов с острым инфекционным ринитом при проведении передней активной риноманометрии выявлена высокая степень назальной обструкции: 24 (48%) случая в основной подгруппе и 25 (50%) – в контрольной. Умеренная степень назальной обструкции зарегистрирована у 26 (52%) больных основной подгруппы и у 25 (50%) контрольной из-за отека слизистой оболочки полости носа. После нанесения R-GEL для всей семьи «Антинасморк» в основной подгруппе и введения сосудосуживающих препаратов в контрольной подгруппе отмечались уменьшение затруднения носового дыхания и улучшение основных показателей носового дыхания (рис. 4). Применение препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» и введение сосудосуживающих капель у пациентов с острым инфекционным ринитом сопоставимы по положительному результату и восстановлению носового дыхания (таблица).

В подгруппах пациентов с аллергическим интермиттирующим

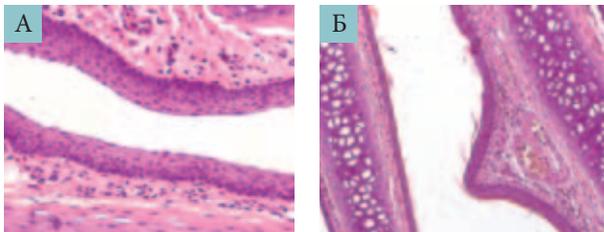


Рис. 3. Слизистая оболочка крысы с острым риносинуситом, 30 минут после нанесения R-геля (А). Слизистая оболочка носа интактной крысы. Типичное строение (Б). Окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение

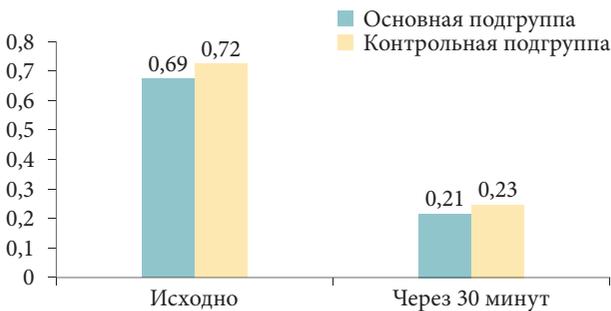


Рис. 4. Суммарное носовое сопротивление при давлении 150 Па в подгруппах пациентов с острым инфекционным ринитом, сПа/мл

Таблица. Суммарный носовой поток через 30 минут после нанесения R-GEL для всей семьи «Антинасморк», сПа/мл

Подгруппа	Исходно	Через 30 минут
Основная	352 ± 0,14	785 ± 0,12
Контрольная	371 ± 0,18	767 ± 0,2

# НОВЫЙ СПОСОБ УЛУЧШИТЬ НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ



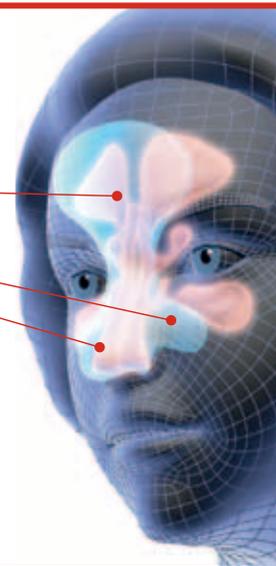
При нанесении геля на кожу носа и центральную часть лба входящий в состав активный ингредиент - R-комплекс обеспечивает свободное носовое дыхание при заложенности носа. Базовым компонентом R-комплекса является низкомолекулярный глюкозаминный полимер с противоотечным и противовоспалительным действием.

Однократное нанесение геля R-GEL «АНТИНАСМОРК» уменьшает отек носовых раковин и улучшает носовое дыхание через 5-20 минут.

Продолжительность эффекта 1-8 часов. Выраженность и продолжительность эффекта зависят от причинного фактора заложенности носа и индивидуальной реакции организма.

## ПРЕИМУЩЕСТВА ГЕЛЯ:

- Является альтернативой для сосудосуживающих капель для носа
- Наносится исключительно на кожу лица
- Сокращает длительность насморка
- Показан при риносинуситах различной этиологии (инфекционный, аллергический)
- Позволяет избавиться от «нафтизиновой зависимости»
- Хорошо сочетается с любыми фармацевтическими препаратами
- Не является лекарственным средством
- Не выявлено побочных эффектов
- Подходит взрослым и детям



ООО «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗДОРОВЬЯ»  
г. НОВОСИБИРСК, НАУКОГРАД - р.п. КОЛЬЦОВО, ТЕХНОПАРКОВАЯ, 1, ОФ. 207

[WWW.R-GEL.RU](http://WWW.R-GEL.RU)

8-800-250-27-27

Подтверждено клиническими испытаниями ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России  
ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

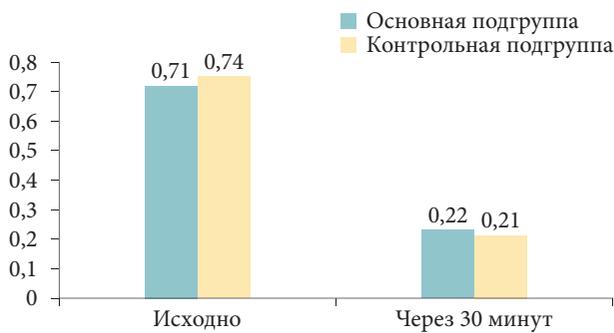


Рис. 5. Суммарное носовое сопротивление при давлении 150 Па в подгруппах пациентов с аллергическим ринитом, cПа/мл

ринитом при проведении передней активной риноманометрии выявлена высокая степень назальной обструкции – 26 (52%) случаев в основной подгруппе и 27 (54%) – в контрольной. Умеренная степень назальной обструкции зарегистрирована у 24 (48%) пациентов основной подгруппы и у 23 (46%) контрольной из-за отека слизистой оболочки полости носа. После нанесения препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» в основной подгруппе и введения сосудосуживающих препаратов в контрольной отмечались уменьшение затруднения носового дыхания и улучшение основных показателей носового дыхания (рис. 5).

Применение R-GEL для всей семьи «Антинасморк» и введение сосудосуживающих капель у пациентов с аллергическим интермиттирующим ринитом сопоставимы по положительному результату и восстановлению носового дыхания. Результат использования R-GEL для всей семьи «Антинасморк» через 30 минут практически идентичен данным объективного исследования носового дыхания после применения сосудосуживающих средств.

### Выводы

1. R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при втирании в наружный нос и нанесении на кожу в проекции околоносовых пазух интактным животным является индифферентным, не вызывает побочных реакций.
2. В экспериментальной модели острого риносинусита R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при втирании в наружный нос и проекцию челюстных пазух оказывает противовоспалительное действие на слизистую оболочку полости носа, что проявляется выраженным противоотечным эффектом и купированием инфильтрации слизистой оболочки сегментоядерными лейкоцитами.

3. Применение R-GEL для всей семьи «Антинасморк» приводит к улучшению состояния пациентов с интермиттирующим аллергическим и острым инфекционным ринитом за счет уменьшения отека слизистой оболочки полости носа, вследствие чего уменьшается интенсивность головной боли.
4. R-GEL для всей семьи «Антинасморк» может быть рекомендован пациентам с острым инфекционным ринитом и интермиттирующим аллергическим ринитом в схеме комплексного лечения.
5. За время исследования нежелательных побочных реакций на фоне применения R-GEL для всей семьи «Антинасморк» не зарегистрировано. ☺

### Литература

1. Консервативные и хирургические методы в ринологии / под ред. М.С. Плужникова. СПб.: Диалог, 2005.
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002.
3. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.П. Богомильского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

## Transcutaneous Therapy of Nasal Obstruction Accompanying Intermittent Allergic and Acute Infectious Rhinitis

A.B. Kiselev<sup>1</sup>, A.Yu. Ovchinnikov<sup>2</sup>, T.G. Tolstikova<sup>3</sup>, V.A. Chaukina<sup>1</sup>, N.A. Miroshnichenko<sup>2</sup>, N.A. Zhukova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Vorozhtzov Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Science

Contact person: Viktoriya Aleksandrovna Chaukina, vict.chau@mail.ru

*Authors presents results of a study of the decongestant effect of a cosmetic gel as a method of transcutaneous effects on nasal obstruction in allergic and acute infectious rhinitis. Preclinical study using rats of Wistar breed in the formalin model of acute rhinosinusitis confirmed morphologically the presence of decongestant and anti-inflammatory effect from the mucous membrane of the nasal cavity for external gel application on the face skin. Clinical study by means of active anterior rhinomanometry confirmed the improvement of nasal breathing in 20 minutes after applying the gel to the skin of the nose in acute infectious and allergic intermittent rhinitis. For the first time the possibility is proved to impact on nasal obstruction by applying the existing tools on face skin.*

**Key words:** nasal obstruction, acute infectious rhinitis, allergic rhinitis



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

# XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте [www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Конгресс-оператор:**



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# Интенсивность острой боли и изменения вариабельности сердечного ритма при проведении тонзиллэктомии

В.И. Попадюк, М.В. Ильинская, О.А. Шевелев, И.В. Кастыро

Адрес для переписки: Валентин Иванович Попадюк, lorval04@mail.ru

**Цель** – оценить степень выраженности острого болевого синдрома и изменения вариабельности сердечного ритма.

**Материал и методы.** Проанализированы два метода анестезиологического пособия при тонзиллэктомии: местная аппликационно-инфильтрационная анестезия (МА) (первая группа – 30 пациентов) и сочетание МА и тотальной анестезии (вторая группа – 35 пациентов). Во всех случаях МА использовали 1%-ный раствор лидокаина. Интенсивность боли в миллиметрах оценивали по визуальной аналоговой шкале. О вариабельности сердечного ритма судили по результатам периоперационного холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

**Результаты.** В первой группе зафиксирована более высокая интенсивность болевого синдрома, а также большее напряжение вегетативной нервной системы, по данным анализа SDNN, SDANN, SDNNidx, rMSSD. В первой группе имела место тенденция к симпатикотонии, во второй – парасимпатикотония.

**Заключение.** По сравнению с тотальной анестезией местная вызывает большие стресс-реакции при проведении тонзиллэктомии. Необходимо продолжить поиск анестезиологических средств, позволяющих свести к минимуму стресс-ответ при тонзиллэктомии.

**Ключевые слова:** болевой синдром, стресс, тонзиллэктомия, вариабельность сердечного ритма

послеоперационной боли и стресса не утрачивают актуальности и сегодня [1]. Внедрение электрокоагуляционной хирургической техники практически исключило риск послеоперационного кровотечения, но не исключило полностью вероятность развития боли, дискомфорта вследствие местного воспаления, раздражения нервных окончаний и ларингоспазма [2]. После операции пациенты, как правило, испытывают одиофагию (сильную боль при глотании пищи). У них меняется пищевое поведение и снижается физическая активность [3].

Послеоперационный период способен спровоцировать развитие заболеваний и осложнений [3]. Период восстановления с характерной симптоматикой после тонзиллэктомии у взрослых может длиться до двух недель [4]. Иногда дисфагия ограничивает прием пищи и в ряде случаев приводит к обезвоживанию, требующему инфузионной терапии. В 20% случаев обезвоживание становится причиной повторных обращений к врачу [5–7].

Сильная боль – одна из наиболее заслуживающих внимания жалоб после тонзиллэктомии. Как известно, интенсивность боли зависит от хирургической техники [6, 8, 9] и фармакологического подхода к лечению боли [10, 11]. Существует несколько

В хирургической оториноларингологии тонзиллэктомия является одним из распространенных хирургических вмешательств. Так, по данным Американской ассоциации оториноларингологии, удаление миндалин – второе по частоте выполнения хирургическое вмешательство [1]. Несмотря на улучшение анестезиологического пособия и хирургической техники, проблемы



типов боли после тонзиллэктомии. Чаще боль имеет убывающий характер, реже ее интенсивность нарастает в первые несколько дней после операции [12]. В ряде случаев выраженность боли снижается через неделю после операции, иногда боль сохраняется в течение двух недель и более [12]. Отдельная группа пациентов с самого начала испытывает очень сильную боль. Со временем ее интенсивность постепенно уменьшается [12].

Безусловно, послеоперационный стресс и болевой синдром взаимосвязаны [13]. Боль провоцирует изменения и нарушения деятельности легочной, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, иммунологических и метаболических функций [14–16]. Многие авторы считают важной роль вегетативной нервной системы в формировании различных механизмов боли с участием главным образом соматосимпатических рефлексов [17–23] с помощью биомаркеров симпатoadренальной системы. В частности, имеются в виду плазменные катехоламины и кортизол, измерение уровней которых используется как физиологический показатель степени стресса и боли [24, 25]. Однако эти инвазивные методы забора проб крови не обеспечивают эффективного контроля боли в отделении интенсивной терапии [26]. Колебания частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления, обычно используемые в качестве признаков ноцицепции во время анестезии, выражаются в изменении вариабельности сердечного ритма (BCP) [27], что отражает взаимодействие вегетативных, гуморальных и прочих внутренних факторов, влияющих на частоту сердечных сокращений [28]. BCP широко используется в качестве неинвазивного маркера вегетативного воздействия на сердечную деятельность [29]. Однако авторами многих исследований установлена связь между вегетативной нервной системой и острой болью [30–33].

## Материал и методы

В исследование было включено 65 пациентов с хроническим тонзиллитом в возрасте от 18 до 56 лет. 30 пациентам (18 женщин и 12 мужчин) первой группы тонзиллэктомию проводили под местной инфильтрационной анестезией, 35 пациентам (10 мужчин и 25 женщин) второй – под общей и местной анестезией.

В первой группе в начале хирургического вмешательства после аппликационной анестезии 10%-ным раствором лидокаина проводили местную инфильтрационную анестезию 1%-ным раствором лидокаина. Во время анестезии пациенты находились в сидячем положении. Анестетик вводили в пяти точках: над верхним полюсом миндалина, в месте схода небо-язычной и небо-глочной дужек, в области верхнего полюса миндалина, в области среднего полюса миндалина, в области нижнего полюса миндалина (у основания небо-язычной дужки, в проекции восьмого нижнего зуба), в области небо-глочной дужки миндалина. Последующую тонзиллэктомию выполняли в соответствии с классической техникой.

Во второй группе использовали тотальную внутривенную анестезию 1%-ным раствором пропофола и интубационную искусственную вентиляцию легких с помощью 8%-ной газовой смеси севофлурана и кислорода (5 л/мин), местно – 1%-ный раствор лидокаина. Тонзиллэктомию начиналась с разреза слизистой оболочки скальпелем у основания передней небной дужки слева (0,5–0,7 см). Далее выделяли небную миндалину. Миндалину брали на зажим, отводили кверху и острым распатором отсепааровывали от небо-язычной

и небо-глочных дужек, начиная с нижнего полюса, постепенно поднимаясь к средним отделам и верхнему полюсу с ее последующей отсепааровкой и удалением. После отсепааровки миндалина выполняли тщательную ревизию ниш.

Болевой синдром оценивали через сутки после тонзиллэктомии по визуальной аналоговой и цифровой рейтинговой шкалам. Интенсивность боли измеряли в миллиметрах. Вычисляли среднее значение интенсивности для каждого пациента. BCP оценивали по результатам периоперационного холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Так, рассматривались следующие параметры BCP:

- ✓ SDNN – стандартное отклонение всех интервалов NN;
- ✓ SDANN – стандартное отклонение средних значений SDNN;
- ✓ SDNNidx – триангулярный индекс, характеризующий общее состояние BCP;
- ✓ rMSSD – коэффициент, характеризующий высокочастотный компонент.

Результаты обрабатывались с помощью программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel.

## Результаты

В первой группе отсутствие болевого синдрома или слабую боль после тонзиллэктомии отметили 40,0% пациентов, среднюю боль – 37,0%, сильную и очень сильную – 14,0 и 9,0% соответственно (табл. 1). Во второй группе 15,9% не испытывали боли или она была слабой, у 34,8% отмечалась боль средней интенсивности, у 39,1% – сильная боль, у 10,2% – очень сильная (табл. 1).

Статистический и аутокорреляционный анализ BCP у пациентов,

Таблица 1. Распределение пациентов по интенсивности болевого синдрома

Интенсивность боли	Пациенты первой группы, абс.	Пациенты второй группы, абс.
Отсутствие боли/слабая боль – 0–25 мм	2	14
Средней интенсивности – 26–50 мм	12	12
Сильная – 51–75 мм	13	6
Очень сильная – 76–100 мм	3	3



Таблица 2. Показатели variability сердечного ритма

Показатель		SDNN, мс (норма – 141,00 ± 38,00 <sup>1</sup> )	SDANN, мс (норма – 152,00 ± 40,00 <sup>2</sup> )	SDNNidx, мс (норма – 54,00 ± 15,00 <sup>1</sup> )	rMSSD, мс (норма – 27,00 ± 12,00 <sup>1</sup> )
Первая группа (местная анестезия)	день	142,90 ± 26,09	111,87 ± 20,42	76,77 ± 14,02	51,10 ± 9,33 <sup>3</sup>
	ночь	119,23 ± 21,77 <sup>4</sup>	78,27 ± 14,29 <sup>4</sup>	82,97 ± 15,15	68,00 ± 12,41 <sup>4</sup>
	сутки	133,79 ± 24,46 <sup>5</sup>	101,87 ± 18,60 <sup>5,6</sup>	77,63 ± 14,17 <sup>5,6</sup>	57,18 ± 10,44 <sup>5,6</sup>
Вторая группа (тотальная анестезия)	день	120,36 ± 32,17	93,86 ± 25,08	63,14 ± 16,88	34,07 ± 9,11
	ночь	90,57 ± 24,21 <sup>4</sup>	62,93 ± 16,82 <sup>4</sup>	58,29 ± 15,58 <sup>7</sup>	46,96 ± 12,55 <sup>4,7</sup>
	сутки	107,00 ± 28,60 <sup>6</sup>	85,43 ± 22,83 <sup>6</sup>	54,71 ± 14,62	33,96 ± 9,08

<sup>1</sup> Bigger J.T.Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. 1995. Vol. 91. № 7. P. 1936–1943.

<sup>2</sup> Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей variability сердечного ритма у практически здоровых лиц // Вестник аритмологии. 2000. № 26. С. 57–60.

<sup>3</sup> Достоверные отличия соответствующего показателя за день между группами (p < 0,05).

<sup>4</sup> Достоверные различия между дневными и ночными значениями показателя внутри группы (p < 0,05).

<sup>5</sup> Достоверные отличия соответствующего показателя за сутки между группами (p < 0,05).

<sup>6</sup> Достоверные различия между суточными и нормальными показателями (p < 0,05).

<sup>7</sup> Достоверные отличия соответствующего показателя за ночь между группами (p < 0,05).

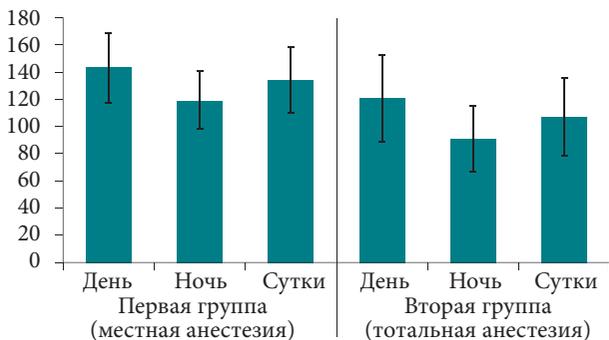


Рис. 1. Показатели SDNN (мс) у пациентов, перенесших тонзиллэктомию, за периоперационные сутки

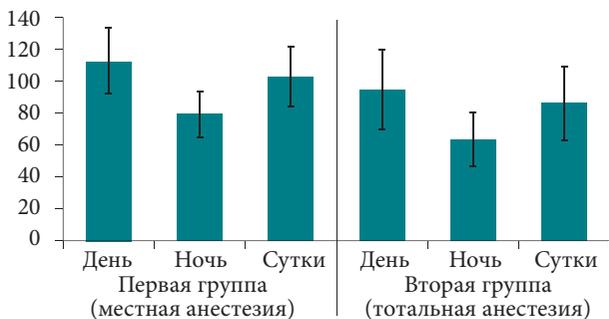


Рис. 2. Показатели SDANN (мс) у пациентов, перенесших тонзиллэктомию, за периоперационные сутки

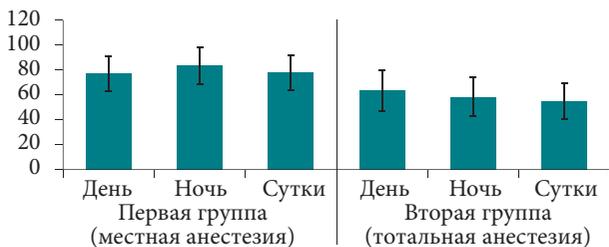


Рис. 3. Показатели SDNNidx (мс) у пациентов, перенесших тонзиллэктомию, за периоперационные сутки

перенесших тонзиллэктомию, за первые сутки после хирургического вмешательства показал, что большее напряжение вегетативной нервной системы наблюдалось у тех, кому проводилась местная инфильтрационная анестезия. Так, показатели SDNN и SDANN во второй группе оказались ниже нормальных значений – 107 ± 28,6 и 85,43 ± 22,83 мс соответственно (p < 0,05). В то же время в первой группе ниже референсных значений был лишь показатель SDANN (101,87 ± 18,6 мс), SDNNidx и rMSSD превысили норму – 77,63 ± 14,17 и 57,18 ± 10,44 мс соответственно (p < 0,05) (табл. 2).

Значения суточных показателей SDNN в первой группе были достоверно выше, чем во второй (p < 0,05). Однако во второй группе наблюдалась большая его variability. При сравнении дневных и ночных показателей SDNN между группами различий не выявлено (p < 0,05) (табл. 2, рис. 1). Суточные показатели SDANN в первой группе были достоверно выше, чем во второй (p < 0,05). Значения SDANN в обеих группах за ночь были достоверно ниже, чем за период бодрствования (p < 0,05) (табл. 2, рис. 2). Суточные показатели SDNNidx в первой группе были достоверно выше, чем во второй (p < 0,05). При сравнении дневных значений

SDNN между группами различий не выявлено (p < 0,05). Однако ночные значения SDNNidx во второй группе были достоверно ниже, чем в первой (p < 0,05). Различий в дневных и ночных значениях в каждой из групп не зафиксировано (p < 0,05) (табл. 2, рис. 3). Суточные показатели rMSSD в первой группе были достоверно выше, чем во второй (p < 0,05). При сопоставлении дневных и ночных значений rMSSD между группами наблюдалось их стойкое повышение в первой группе (p < 0,05). В каждой группе ночные показатели достоверно превышали дневные (p < 0,05) (табл. 2, рис. 4).

### Обсуждение

Особое внимание уделяется оценке стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов (SDNN) – интегрального показателя, характеризующего ВСР в целом за период записи и зависящего от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [29]. Согласно данным SDNN за сутки, во второй группе наблюдалось преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (рис. 1). Стандартное отклонение средних значений SDNN из пятиминутных сегментов за сутки (SDANN), по сравнению с SDNN, точнее показало степень выраженности



парасимпатической нервной системы в обеих группах. Так, во второй группе отмечалось более выраженная парасимпатикотония. Увеличение суточного rMSSD у пациентов, перенесших тонзиллэктомию под местной анестезией, говорит о преобладании парасимпатического контура вегетативной нервной системы. Об этом же свидетельствует и повышение дневных и ночных показателей rMSSD в первой группе (рис. 4). SDNNidx, имеющий непосредственную корреляционную зависимость от низкочастотного компонента сердечного ритма, являющийся маркером симпатического отдела вегетативной нервной системы, в первой группе достоверно превышал нормальные значения и показатели второй группы за сутки и ночной период (табл. 2). Данная картина ВСП у пациен-

тов первой группы может свидетельствовать о нестабильности вегетативной нервной системы в ответ на стрессовое воздействие (хирургическое повреждение тканей, интраоперационный и последующий болевой синдромы и др.). Преобладание ваготонии у пациентов, перенесших тонзиллэктомию под действием тотальной анестезии, скорее всего обусловлено влиянием на вегетативную нервную систему пропофола. Так, результаты ряда исследований показали, что пропофол подавляет активность парасимпатической и симпатической нервной систем, в большей степени активность последней [34–36].

### Выводы

Анализ полученных данных позволяет говорить об очевидном преимуществе тотальной анестезии при тонзиллэктомии перед класси-

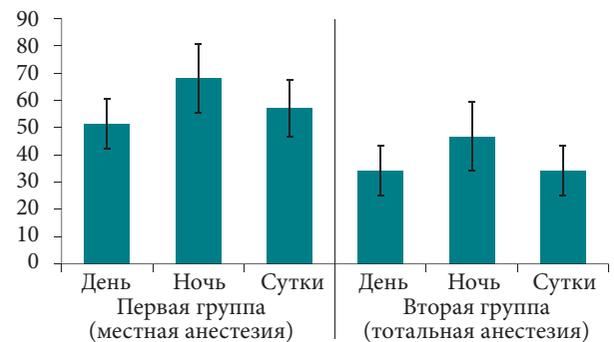


Рис. 4. Показатели rMSSD (мс) у пациентов, перенесших тонзиллэктомию, за периоперационные сутки

ческим местным инфильтрационным монообезболиванием. Однако необходим дальнейший поиск медикаментозных средств для общей анестезии при тонзиллэктомии, характеризующихся равномерным влиянием на баланс вегетативной нервной системы и не вызывающих активации одной из ее частей. ☺

### Литература

1. Afman C.E., Welge J.A., Steward D.L. Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006. Vol. 134. № 2. P. 181–186.
2. Elhakim M., Ali N.M., Rashed I. et al. Dexamethasone reduces postoperative vomiting and pain after pediatric tonsillectomy // *Can. J. Anaesth.* 2003. Vol. 50. № 4. P. 392–397.
3. Hashmi M.A., Ahmed A., Aslam S., Mubeen M. Post-tonsillectomy pain and vomiting: role of pre-operative steroids // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2012. Vol. 22. № 8. P. 505–509.
4. Lalwani A.K. Current diagnosis and treatment in otolaryngology head and neck surgery // McGraw-Hills International Edition. 2004. Vol. 19. P. 361.
5. Bhattacharyya N., Kepnes L.J. Revisits and postoperative hemorrhage after adult tonsillectomy // *Laryngoscope.* 2014. Vol. 124. № 7. P. 1554–1556.
6. Kamal S.A., Basu S., Kapoor L. et al. Harmonic scalpel tonsillectomy: a prospective study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2006. Vol. 263. № 5. P. 449–454.
7. Valtonen H., Qvarnberg Y., Blomgren K. Patient contact with healthcare professionals after elective tonsillectomy // *Acta Otolaryngol.* 2004. Vol. 124. № 9. P. 1086–1089.
8. Ozkiriş M., Kapusuz Z., Saydam L. Comparison of three techniques in adult tonsillectomy // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013. Vol. 270. № 3. P. 1143–1147.
9. Ragab S.M. Six years of evidence-based adult dissection tonsillectomy with ultrasonic scalpel, bipolar electrocautery, bipolar radiofrequency or 'cold steel' dissection // *J. Laryngol. Otol.* 2012. Vol. 126. № 10. P. 1056–1062.
10. Hiller A., Silvanto M., Savolainen S., Tarkkila P. Propacetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004. Vol. 48. № 9. P. 1185–1189.
11. Stewart R., Bill R., Ullah R. et al. Dexamethasone reduces pain after tonsillectomy in adults // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2002. Vol. 27. № 5. P. 321–326.
12. Sarny S., Habermann W., Ossimitz G., Stammberger H. Significant post-tonsillectomy pain is associated with increased risk of hemorrhage // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012. Vol. 121. № 12. P. 776–781.
13. Venkata Ramudu R., Giridhar T., Mahendra T. et al. Relationship between surgical stress and serum cortisol level: a comparative study among elective and emergent surgery // *In. American J. Pharm. Res.* 2015. Vol. 5. № 12. P. 3759–3764.
14. Gehdoo R. Postoperative pain management in pediatric patients // *Indian J. Anaesth.* 2004. Vol. 48. № 5. P. 406–414.
15. Hosseini Jahromi S.A., Hosseini Valami S.M., Hatamian S. Comparison between effect of lidocaine, morphine and ketamine spray on post-tonsillectomy pain in children // *Anesth. Pain Med.* 2012. Vol. 2. № 1. P. 17–21.
16. Rawal N., Sjöstrand U., Christoffersson E. et al. Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function // *Anesth. Analg.* 1984. Vol. 63. № 6. P. 583–592.
17. Forrest J.B. Sympathetic mechanisms in postoperative pain // *Can. J. Anaesth.* 1992. Vol. 39. № 6. P. 523–527.
18. Jänig W. The sympathetic nervous system in pain // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* 1995. Vol. 10. P. 53–60.
19. Kingery W.S., Guo T.Z., Davies M.F. et al. The alpha(2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice // *Pain.* 2000. Vol. 85. № 3. P. 345–358.



20. Levine J.D., Dardick S.J., Roizen M.F. et al. Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis // *J. Neurosci.* 1986. Vol. 6. № 12. P. 3423–3429.
21. McLachlan E.M., Jänig W., Devor M., Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia // *Nature.* 1993. Vol. 363. № 6429. P. 543–546.
22. Latson T.W., O'Flaherty D. Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment by changes in heart rate variability // *Br. J. Anaesth.* 1993. Vol. 70. № 3. P. 301–305.
23. Whitwam J.G., Galletly D.C., Ma D., Chakrabarti M.K. The effects of propofol on heart rate, arterial pressure and delta and C somatosympathetic reflexes in anaesthetized dogs // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2000. Vol. 17. № 1. P. 57–63.
24. Bouwmeester N.J., Anand K.J., van Dijk M. et al. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0–3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine // *Br. J. Anaesth.* 2001. Vol. 87. № 3. P. 390–399.
25. Cnar S.O., Kum U., Cevizci N. et al. Effects of levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia and stress response in children following inguinal hernia repair // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009. Vol. 26. № 5. P. 430–434.
26. Sesay M., Robin G., Tauzin-Fin P. et al. Responses of heart rate variability to acute pain after minor spinal surgery: optimal thresholds and correlation with the numeric rating scale // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2015. Vol. 27. № 2. P. 148–154.
27. Zbiden A.M., Petersen-Felix S., Thomson D.A. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: hemodynamic responses // *Anesthesiology.* 1994. Vol. 80. P. 261–262.
28. Appelhans B.M., Luecken L.J. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes // *Biol. Psychol.* 2008. Vol. 77. № 2. P. 174–182.
29. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. № 3. P. 354–381.
30. Faye P.M., De Jonckheere J., Logier R. et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis // *Clin. J. Pain.* 2010. Vol. 26. № 9. P. 777–782.
31. Lindh V., Wiklund U., Håkansson S. Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability // *Pain.* 1999. Vol. 80. № 1–2. P. 143–148.
32. Oberlander T., Saul J.P. Methodological considerations for the use of heart rate variability as a measure of pain reactivity in vulnerable infants // *Clin. Perinatol.* 2002. Vol. 29. № 3. P. 427–443.
33. Ledowski T., Stein J., Albus S., MacDonald B. The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 28. № 6. P. 433–437.
34. Deutschman C.S., Harris A.P., Fleisher L.A. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia // *Anesth. Analg.* 1994. Vol. 79. № 2. P. 373–377.
35. Hidaka S., Kawamoto M., Kurita S., Yuge O. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia // *J. Clin. Anesth.* 2005. Vol. 17. № 1. P. 36–43.
36. Liu Q., Kong A.L., Chen R. et al. Propofol and arrhythmias: two sides of the coin // *Acta Pharmacol. Sin.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 817–823.

### The Intensity of Acute Pain and the Changes of Heart Rate Variability during Tonsillectomy

V.I. Popadyuk, M.V. Iljinskaya, O.A. Shevelyov, I.V. Kastyro

*Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Valentin Ivanovich Popadyuk, lorval04@mail.ru

**Objective** – to evaluate the intensity of acute pain and the changes in heart rate variability.

**Material and methods.** We evaluated two methods of anesthesia during tonsillectomy (group 1 – local application of infiltration anesthesia (LA), 30 patients; group 2 – the combination of LA and total anesthesia, 35 patients). LA in all cases was manage 1% lidocaine. Pain intensity was evaluated a visual analogue scale and is measured in millimeters. Heart rate variability was measured by the results of the perioperative ECG Holter monitoring.

**Results.** In group 1 there was a high intensity of pain. Higher tension of the autonomic nervous system registered in group 1, according to the analysis of SDNN, SDANN, SDNNidx, rMSSD. In the first group tended to sympathicotony and in the group with total anesthesia – parasympathicotony.

**Conclusion.** When using only local anesthesia for tonsillectomy causes severe stress reaction, compared with the total anesthesia. It is necessary to continue the search for anesthetic agents that will minimize the stress response during tonsillectomy.

**Key words:** pain syndrome, stress, tonsillectomy, heart rate variability



2 декабря 2017  
Санкт-Петербург  
Московский пр., 97А

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### Основные темы

Бронхиальная астма  
ХОБЛ  
Бронхообструктивный синдром  
Крапивница и ангиоотек  
Новое в лечении аллергических заболеваний  
и заболеваний органов дыхания  
Аллергология в педиатрии  
Ринит, синусит  
Клинические примеры в практике  
молекулярной диагностики аллергии  
Респираторные инфекции

Регистрация и подробная информация на [medQ.ru](http://medQ.ru)



[medQ.ru](http://medQ.ru)



# Диагностические и клинические особенности новообразований наружного уха

А.И. Чернолев, В.И. Попадюк, И.А. Коршунова, А.В. Бицаева

Адрес для переписки: Валентин Иванович Попадюк, lorval04@mail.ru

*В статье рассмотрены основные проблемы, с которыми сталкивается врач-оториноларинголог при диагностике и анализе клинической картины новообразований наружного уха. Представлены этиология, симптоматика, диагностика опухолей наружного уха.*

**Ключевые слова:** опухолеподобные образования, доброкачественные и злокачественные новообразования наружного уха

Среди новообразований ЛОР-органов поражения уха занимают одно из последних мест. Из всех отделов уха в процесс чаще вовлекаются ушная раковина и наружный слуховой проход. За последние 10–20 лет отмечается заметный рост подобных новообразований [1, 2]. Их подразделяют на опухолеподобные образования, доброкачественные и злокачественные опухоли наружного уха.

## Материал и методы

Исследование основано на результатах анализа особенностей заболевания и методов диагностики у 152 пациентов с опухолеподобными образованиями, доброкачественными и злокачественными опухолями наружного уха. Лица женского пола преобладали над лицами мужского пола – 82 (54%) и 70 (46%) соответственно.

Опухлеподобные образования зафиксированы у 58 (38%) больных, доброкачественные опухоли – у 48 (32%), злокачественные – у 46 (30%).

Среди опухолеподобных образований невусы встречались в 22 (14,4%) случаях. Атеромы имели место у 16 (10,5%) пациентов, старчес-

кий кератоз – у 8 (5,1%), келоиды – у 7 (4,6%), кожный рог – у 3 (2%), кисты – у 2 (1,4%).

Из доброкачественных опухолей доминировала плоскоклеточная папиллома – 14 (9,2%) случаев. Второе место занимали гемангиома – 11 (7,2%) и остеома – 11 (7,2%) случаев, третье – церуминома – 7 (5%), четвертое – дерматофиброма – 3 (2%) и последнее место – гемангиооперицитома и лейомиома – по одному наблюдению (1,4%).

Из 46 (30%) пациентов со злокачественными опухолями у 26 (17%) отмечался базально-клеточный рак, у 20 (13,%) – плоскоклеточный.

В 84 (55,3%) случаях первичной локализацией новообразования стала ушная раковина, в 68 (44,7%) – наружный слуховой проход. Поскольку ушная раковина доступна для осмотра самому больному и врачу, новообразования подобной локализации выявляются быстрее, чем опухоли наружного слухового прохода [3].

Завиток и противозавиток стали исходной локализацией опухоли у 31 (20,3%) больного, полость ушной раковины – у 24 (16%), мочка уха – у 15 (9,8%), задняя поверхность раковины – у 14 (9,2%) пациентов.

Новообразования наружного слухового прохода недоступны для осмотра, и определенное время заболевание развивается незаметно. Об этом свидетельствует тот факт, что в ряде наблюдений доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования выявлены случайно [4].

В хрящевом отделе наружного слухового прохода начали рост новообразования у 51 (33,5%) пациента, в костном отделе – у 9 (6%), в области *istmus* – у 8 (5,2%).

В 27 (17,7%) случаях новообразования наружного слухового прохода обнаружены случайно (при профосмотре или посещении ЛОР-врача по поводу других заболеваний). При этом свыше половины пациентов оперированы поздно, спустя год и более после выявления опухоли. Очевидно, что, как и для опухолей ушной раковины, для новообразований наружного слухового прохода характерна неравномерность роста. Определить ускорение роста опухоли наружного слухового прохода трудно, практически невозможно.

В большинстве случаев причиной обращения пациентов к специалисту стало либо снижение слуха, либо появление зуда и боли в ухе. Невусы, папилломы, остеомы, церуминомы, хондромы и другие опухолеподобные образования нарушают эвакуацию серы из наружного слухового прохода, способствуя формированию серной пробки. Серная пробка закрывает полностью слуховой проход, вследствие чего резко снижается слух на это ухо и больной вынужден обратиться за медицинской помощью. После удаления серной пробки опухоль выявлена



у 29 больных. В 7 случаях диагностирована церуминома после длительного лечения по поводу наружного диффузного отита. 30 из 65 больных первым признаком заболевания при опухоли наружного слухового прохода назвали снижение слуха, что послужило основной причиной обращения в поликлинику. Боль в ухе в качестве первопричины заболевания назвали 28 больных, а 6 больных сочли, что заболевание у них началось с зуда в наружном слуховом проходе.

Боль нехарактерна для доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований, за исключением невриномы и церуминомы. Боль может появиться только при сопутствующем опухолевому процессу воспалении. Пациенты обращались к врачу, только убедившись в росте опухоли и нарастании симптоматики [2]. Проанализировав сроки обращения больных за медицинской помощью, мы установили, что доброкачественные опухоли увеличиваются в размерах неравномерно.

Келоид выявлен у 7 (4,7%) больных. Локализация данного опухолеподобного образования была связана исключительно с ушной раковиной, преимущественно мочкой уха. Во всех наблюдениях келоида в обеих группах больных его появлению предшествовала травма ушной раковины. Это подтверждает теорию возникновения такого образования. В течение нескольких лет келоид способен занять почти всю раковину, причем не только деформировать ее, но и обезобразить внешность больного. Операционный микроскоп позволяет изучить сосудистый рисунок келоида. Сосуды на поверхности рубца хорошо видны, они просвечивают сквозь тонкую эпителиальную оболочку образования.

Двое больных с дерматофибромой отмечали появление образования после травмы.

Киста обнаружена в ушной раковине и преддверии наружного слухового прохода – по одному случаю (1,2%). Атерома, как правило, исходила из мочки уха и вблизи нее (в заушной области) – 16 (11%) случаев. Такие новообразования имеют гладкую поверхность, шарообразную

форму. Кожа над новообразованием обычно не изменена, лишь слегка натянута. Через натянутую кожу просвечивает содержимое атеромы. Атерома чаще желтоватого цвета. Боль может появиться только при воспалении с последующим нагноением. Окончательный диагноз ставится на основании гистологического исследования.

Для невуса, церуминомы и плоскоклеточной папилломы характерно то, что они исходят из хрящевой части уха (ушная раковина, хрящевой отдел наружного слухового прохода). Невус достаточно часто встречается в ушной раковине, наружном слуховом проходе и околоушной области. Клинически целесообразно подразделять эти образования на врожденные и приобретенные, поскольку они ведут себя по-разному. Прогноз и результаты лечения тоже разные. В наших наблюдениях первым признаком приобретенного невуса было его появление в 10 случаях. Поверхность новообразования шероховатая, плотной консистенции, цвет зависит от содержащегося в нем пигмента и варьируется от светлого с сероватым оттенком (беспигментные невусы) до темно-коричневого, иногда с лиловым оттенком (пигментный невус). Чаще это плоское пятно, выступающее над поверхностью кожи, реже – бугристое образование на широком основании с четкими неровными краями (границей). Под микроскопом поверхность невуса ворсинчатая или покрыта сосочкоподобными выростами. Эпидермис вокруг невуса слегка приподнят. Невус уха редко достигает больших размеров [5].

Папиллома, как и ряд других новообразований, в том числе опухолеподобных, локализуется в основном в ушной раковине и хрящевой части наружного слухового прохода. Локализация опухоли в ушной раковине отмечалась у 6 больных, в наружном слуховом проходе – у 8 пациентов.

Остеома также исходит из наружного слухового прохода, но исключительно из костной его части, чаще из задней или нижней стенки. Остеома растет эндофитно в толщу сосцевидного отростка. Рост этой

опухоль начинается обычно из задней стенки костной части наружного слухового прохода, причем не в просвет наружного слухового прохода, а в толщу сосцевидного отростка. Опухоль растет медленно. Первым ее признаком может быть деформация сосцевидного отростка, образование серных пробок, снижение слуха на пораженное ухо. На рентгенограммах все эндофитно растущие остеомы связаны с задней стенкой костной части наружного слухового прохода [6].

Сосудистыми опухолями являются гемангиомы, отличающиеся деструктивным ростом. Они локализуются в любой части уха и способны разрушать кожу, хрящ и кость, склонны к изъязвлению и кровотечению [2]. 11 больных гемангиомой наружного уха отмечали наличие опухоли и связывали ее появление с травмой (2 случая) и беременностью (4 случая). 4 пациента знали о существовании опухоли с детства, двое ни с чем не связывали ее появление. В большинстве наблюдений гемангиома имела неровную, бугристую поверхность. Пальпаторно можно было определить пульсацию опухоли. Пульсация в большей степени характерна для ветвистой гемангиомы артериального типа, в меньшей – для ветвистой опухоли смешанного типа. При сдавлении опухоль спадается, уменьшается в размере, затем очень быстро наливается кровью и достигает прежних размеров.

Микроскопия может дать ценную дополнительную информацию о характере опухоли, ее локализации и границах.

Ангиографическое исследование было произведено у 3 больных. При диагностике гемангиомы ангиография является важным методом исследования наряду с наружным осмотром, пальпацией, микроскопией. У 9 (22,5%) больных плоскоклеточный рак локализовался в ушной раковине, у 11 (27,5%) – в наружном слуховом проходе. В 5 случаях плоскоклеточный рак наблюдался в хрящевом отделе и в 6 случаях исходил из костного отдела наружного слухового прохода.

Базально-клеточный рак в ушной раковине выявлен у 9 (22,5%) боль-

атеромы



ных, в хрящевом отделе наружного слухового прохода – у 11 (27,5%). Первые признаки появления злокачественного новообразования ушной раковины характеризуются наличием пятнышка, бугорка, незначительного инфильтрата в различных ее отделах, чаще в *cavum conchae*, – 18 случаев. У 9 из 40 пациентов болезнь началась с нестерпимого зуда в том месте ушной раковины, где вскоре появилась опухоль. В течение короткого периода эти образования стали изъязвляться, покрываясь корочкой [5]. В силу анатомических особенностей наружного слухового прохода, его иннервации, а также того обстоятельства, что опухоль растет в замкнутых полостях, одним из ведущих симптомов являлась боль (11 пациентов). Вслед за болью и зудом появлялось серозное либо гнойное отделяемое из слухового прохода с примесью крови (11 больных). Увеличиваясь в размерах, опухоль перекрывала слуховой проход. В таких случаях у 16 больных появлялось снижение слуха различной выраженности по типу поражения звукопроводящего аппарата. При пальпации определяли пастозность или уплотнение мягких тканей околоушной области и шеи на стороне поражения.

Для раковых опухолей, исходящих из наружного слухового прохода, характерны три формы роста опухоли: эндофитная, экзофитная и фунгоидная [1]. Эндоскопии наружного слухового прохода (отоскопии) предшествовала процедура его очистки, поскольку осмотру мешают отделяемое из среднего уха, слущенный эпидермис, сера. Слуховой проход может быть сужен за счет отека, инфильтрации кожи в результате хронического воспаления или роста новообразования. Распространенные опухоли наружного уха проявляют себя многообразием симптомов. При прогрессировании опухолевого процесса злокачественная опухоль прорастала в соседние органы и ткани у 12 больных. У шести из них новообразование из хрящевого отдела наружного слухового прохода распространялось на околоушную слюнную железу. 6 больных предъявляли жалобы на боль при жевании, наблюдался тризм жевательной мускулатуры. У этих пациентов рак прорастал в височно-нижнечелюстной сустав через переднюю стенку наружного слухового прохода. Локализуясь на задней стенке костного отдела слухового прохода, новообразование прорастало в сис-

тему клеток сосцевидного отростка. При этом у 13 пациентов отмечался парез или паралич мимической мускулатуры соответствующей половины лица. Парез или паралич возникал в результате нарушения целостности нисходящего колена костного канала лицевого нерва в месте выхода через шилососцевидное отверстие или вследствие поверхностной инфильтрации медиальной стенки барабанной полости. 6 больных жаловались на болезненность при повороте головы, наличие припухлости вдоль грудно-ключично-сосцевидной мышцы и в заушной области. Нарастающая приступообразная головная боль наблюдалась у 4 больных. У них диагностировано прорастание опухоли в полость черепа.

### Выводы

Скрупулезно проанализировав данные литературы, а также основываясь на собственном клиническом опыте, мы можем констатировать, что ранняя диагностика новообразований наружного уха является залогом их успешного лечения. Последнее в свою очередь зависит от первичной локализации, гистологической структуры образования и его распространенности. ☺

### Литература

1. Антонив В.Ф. Клиника, диагностика и лечение при новообразованиях уха: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1982.
2. Попадюк В.И. Ранняя диагностика и методы лечения при новообразованиях уха: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
3. Чернолев А.И., Гришина А.С., Попадюк В.И. Диагностика и лечение при некоторых новообразованиях наружного уха // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 172–176.
4. Чернолев А.И., Попадюк В.И. Злокачественные опухоли наружного уха // XI международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». М., 2010.
5. Чернолев А.И. Опухоли и опухолеподобные образования наружного уха. Клиника, диагностика, особенности лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
6. Антонив В.Ф., Торопова И.А., Чернолев А.И. и др. Диагностика и лечение при остеомах ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. 2008. № 5. С. 138–139.

### Clinical and Diagnostic Peculiarities of Tumors of External Ear

A.I. Chernolev, V.I. Popadyuk, I.A. Korshunova, A.V. Bitsayeva

Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Valentin Ivanovich Popadyuk, lorval04@mail.ru

*The main problems faced by otolaryngologist are the diagnosis and clinical definition of the external ear tumors. This paper considers the etiology, clinical aspects, and the diagnosis of tumors of the external ear.*

**Key words:** tumor-like formation, benign and malignant neoplasms of the external ear



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
24-26 октября 2017 года состоится

# XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваниях, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

2017  
Москва, 24-26 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVI Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru



Волгоградский  
государственный  
медицинский  
университет

# Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от клинических рекомендаций к реальной практике

С.В. Недогода, В.В. Цома, А.А. Ледяева, В.Ю. Хрипаева

Адрес для переписки: Вера Владимировна Цома, veratsoma1@rambler.ru

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной причиной заболеваемости и смертности в мире, что приводит к значительному, постоянно возрастающему экономическому и социальному ущербу. Цели базисной фармакотерапии – контроль над симптомами, замедление темпов прогрессирования заболевания, уменьшение частоты и тяжести обострений, предупреждение развития осложнений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки, снижение летальности. Бронходилататоры, антихолинергические препараты и бета-2-агонисты длительного действия составляют основу базисной терапии больных ХОБЛ и должны применяться регулярно для предупреждения обострений и уменьшения симптомов. Одна из проблем ведения пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации – неадекватная и нерегулярная бронхолитическая терапия, использование короткодействующих бронхолитиков. Для повышения доступности и приверженности пациентов терапии современными лекарственными средствами на базе российских центров проведено открытое сравнительное исследование препаратов Тиотропиум-натив, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (производитель ООО «Натива», Россия), и Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (производитель «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия). В ходе многоцентрового клинического исследования лекарственный препарат Тиотропиум-натив продемонстрировал высокую эффективность и хороший профиль безопасности, сопоставимые с таковыми оригинального препарата, что подтверждает его терапевтическую эквивалентность лекарственному препарату Спирива®.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, легочная гиперинфляция, длительно действующие антихолинергические препараты, тиотропия бромид, Тиотропиум-натив, Спирива

Согласно данным популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России (в рамках программы GARD),

с участием 7164 пациентов (средний возраст – 43,4 года), распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в России среди лиц с рес-

пираторными симптомами достигает 21,8%, среди лиц общей популяции – 15,3%. Таким образом, исходя из экспертных оценок и результатов исследований, можно предположить, что в настоящее время в России доля населения со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составляет 15,3% всего населения страны (около 20 млн человек). Этот результат более чем в 9,3 раза превышает официальные статистические данные Министерства здравоохранения РФ [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня среди причин смерти в мире ХОБЛ занимает третье место. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек (4,8% всех причин смерти) [2].

К основным симптомам ХОБЛ относятся одышка при физической нагрузке, снижение переносимости последней, хронический кашель [3]. Именно одышка как основная причина ограничения физической активности и прогрессирующего ухудшения качества жизни при ХОБЛ служит важным прогностическим признаком [4]. Выраженность одышки, которая может быть оценена с помощью модифицированной шкалы mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale), отражает в том числе тяжесть ХОБЛ (GOLD 2011–2016) [5]. По данным наблюдательного исследования ASSESS (n = 2441), 84–94% больных ХОБЛ (от легкой до тяжелой степени) на фоне лечения продолжают испытывать



одышку [6]. Шкала САТ (COPD Assessment Test) [7] более широко оценивает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь и самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья, оцениваемым по вопроснику госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory Questionnaire – SGRQ). Ограничение экспираторного воздушного потока – главное патофизиологическое нарушение при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым относятся фиброз и сужение просвета дыхательных путей, утрата эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей. Обратимые причины: накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, динамическая гиперинфляция (то есть повышенная воздушность легких) при физической нагрузке.

Кроме бронхиальной обструкции существенную роль в патогенезе ХОБЛ играет патофизиологическое нарушение – легочная гиперинфляция (ЛГИ). В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ). ЛГИ проявляется повышением легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости) и снижением емкости вдоха. Одышка и толерантность больных к физическим нагрузкам, основные симптомы, вынуждающие обращаться к врачу, отражают выраженность гиперинфляции легких при ХОБЛ.

Важную роль в течении ХОБЛ играют обострения – чрезвычайно неблагоприятные события, определяющие прогноз заболевания, отягощающие течение болезни и приводящие к снижению объема

форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [8].

Согласно современным международным и российским рекомендациям, лечение ХОБЛ направлено:

- ✓ на устранение симптомов и улучшение качества жизни пациентов;
- ✓ уменьшение будущих рисков, то есть профилактику обострений;
- ✓ замедление прогрессирования заболевания, снижение летальности [2, 9].

Длительно действующие бронходилататоры, антихолинергические препараты (ДДАХП) и бета-2-агонисты (ДДБА) составляют основу базисной терапии больных ХОБЛ и должны применяться регулярно для предупреждения обострений и уменьшения выраженности и количества симптомов заболевания [2].

Стандартный эффект ДДБА – снижение бронхиальной обструкции за счет уменьшения сокращения гладкой мускулатуры, а следовательно, улучшение спирометрических показателей, отражающих обструкцию, в частности ОФВ<sub>1</sub>. Кроме того, эти препараты обычно улучшают вентиляцию легких и уменьшают их гиперинфляцию в покое и при физической нагрузке [10]. Причем данные эффекты невозможно прогнозировать исходя из способности препарата увеличивать ОФВ<sub>1</sub> [11].

ДДАХП, в том числе тиотропия бромид, являются препаратами первого выбора у пациентов с выраженными симптомами (группы В и D), а также у пациентов с невыраженными симптомами, но с высоким риском обострений (группа С). В качестве альтернативы препараты могут применяться у пациентов с редкими обострениями и мало выраженными симптомами (группа А), когда бронходилататоры короткого действия недостаточно эффективны или неэффективны.

Тиотропия бромид характеризуется самой большой доказательной базой по влиянию на обострения ХОБЛ (UPLIFT, TIOSPIR и др.) [12–15]. Тиотропия бромид предотвращает обострения эффективнее, чем салметерол и индакатерол [14,

16]. Тиотропия бромид не уступает комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС)/ДДБА (флутиказон/салметерол) по влиянию на обострения и риск смерти от всех причин (INSPIRE) [3]. Другие ДДАХП (аклидиния бромид, гликопиррония бромид) оказывают сходное с тиотропия бромидом действие на функцию легких и одышку. Однако при этом их влияние на прогноз, обострение и летальность на фоне новых ДДАХП изучено недостаточно [2]. Основные актуальные проблемы ведения пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации:

- поздняя диагностика;
- неадекватная и нерегулярная бронхолитическая терапия;
- высокая стоимость терапии современными бронхолитиками;
- недооценка коморбидной патологии;
- отсутствие персонализированного подхода врачей первичного звена к пациентам с ХОБЛ разных клинических групп.

В настоящее время большинство больных в качестве единственной терапии продолжают использовать короткодействующие бронхолитики, не влияющие на механизмы гиперинфляции, прогрессирование заболевания, частоту обострений, а значит, на прогноз. Одна из проблем неэффективной базисной терапии российских пациентов с ХОБЛ заключается в низкой доступности современных длительно действующих бронхолитиков, особенно ДДАХП, с доказанным эффектом для широкой категории пациентов, в том числе в долгом отсутствии генерических препаратов с подтвержденной терапевтической эквивалентностью. Таким образом, назрела необходимость создания российских генерических препаратов для базисной терапии ХОБЛ с подтвержденной фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

Появление первого и единственного российского генерического препарата тиотропия бромида наряду с существованием ори-

пульмонология



гинального препарата Спирива® расширяет категорию пациентов, получивших возможность осуществлять адекватную бронхолитическую базисную терапию, благоприятно влияющую на качество их жизни и прогноз заболевания.

Было проведено многоцентровое клиническое открытое сравнительное рандомизированное параллельное в двух группах исследование эффективности и безопасности препаратов Тиотропиум-натив, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (ООО «Натива», Россия), и Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг («Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия), у пациентов с ХОБЛ.

Целью исследования стала сравнительная оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Тиотропиум-натив и оригинального препарата Спирива® в одинаковой дозе, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг, у пациентов с ХОБЛ.

### Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов обоего пола, отвечающие следующим критериям:

- диагноз ХОБЛ, установленный по меньшей мере за 12 месяцев до визита;
- соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (форсированная жизненная емкость легких) (после применения бронходилататоров)  $< ОФВ_1$  (после применения бронходилатато-

ров)  $\geq 30\%$  от прогнозируемого уровня и  $< 70\%$  от должного;

- по крайней мере одно документально подтвержденное умеренное или тяжелое обострение ХОБЛ в течение одного года, предшествовавшего скринингу.

В программе STATISTICA 7.0 был построен график зависимости статистической мощности исследования от численности выборки при равной численности групп (рис. 1). Математически получен числовой показатель выборки требуемого числа случаев наблюдения с графическим изображением необходимости получения результатов  $ОФВ_1$  к 24-й неделе: 50 пациентов в каждой группе (всего 100 пациентов) для проведения клинического исследования.

Пациенты в возрасте от 40 до 70 лет были рандомизированы в две группы по 50 человек (средний возраст по группам – 59,4 и 60,8 года), сопоставимые по половозрастным характеристикам. Общая максимальная продолжительность исследования для каждого пациента составила 25 недель  $\pm 2$  дня. Исследование включало период скрининга и период исследования. Доза препаратов Тиотропиум-натив и Спирива® соответствовала дозе, рекомендованной для лечения пациентов с ХОБЛ препаратом тиотропия бромида: 18 мкг, ингаляционно, один раз в сутки, ежедневно, в одно и то же время. Исследование проводилось в шести российских клинических центрах в Волгограде,

Москве, Иваново и Ярославле. Во время каждого визита проводились сбор жалоб, физикальный осмотр, оценка показателей функции внешнего дыхания ( $ФВД$ ) (постдилатационный  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ), одышки по шкале MRC, показателей дневников пикфлоуметрии, заполнение опросников симптомов ХОБЛ (САТ-тест, опросники качества жизни с использованием SGRQ), анализ нежелательных явлений, обострений ХОБЛ, изменений сопутствующей терапии.

### Результаты и обсуждение

Группы пациентов были сопоставимы по половозрастным характеристикам, исходным показателям  $ФВД$ , сопутствующей патологии. Основные критерии эффективности:

- уменьшение одышки при ХОБЛ по модифицированной шкале MRC;
- сокращение количества обострений на одного пациента за 24 недели;
- изменение  $ОФВ_1$  после применения бронходилататоров (исследуемого и референтного препаратов) на протяжении 24 недель лечения.

При оценке основного спирометрического показателя ( $ОФВ_1$ ) отмечались сходная динамика изменения первичного показателя эффективности ( $ОФВ_1$ ) и его сопоставимые конечные значения в группе препарата Тиотропиум-натив и группе референтного препарата Спирива® (рис. 2).

Таким образом, по показателю изменения  $ОФВ_1$  после применения бронходилататоров (исследуемого препарата и препарата сравнения) на протяжении 24 недель препарат Тиотропиум-натив и препарат Спирива® сопоставимы. То есть изучаемый препарат характеризуется не меньшей эффективностью по сравнению с референтным препаратом по основному критерию эффективности при условии, что граница не меньшей эффективности для прироста  $ОФВ_1$  (%) и  $ОФВ_1$  (л) составляет 7%. Расчет 95%-ного доверитель-

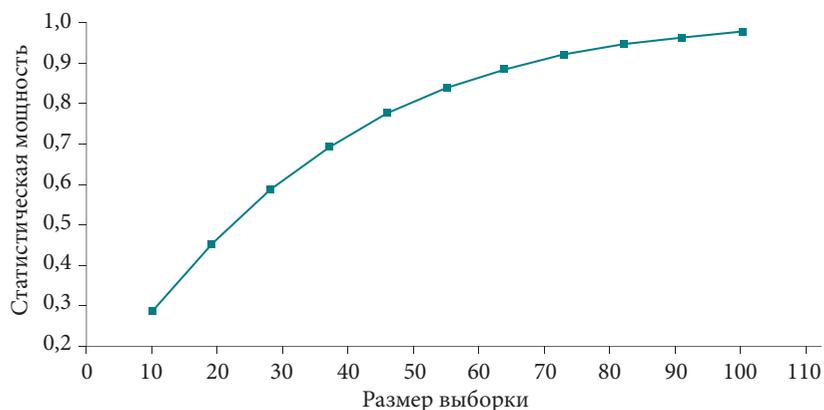


Рис. 1. Зависимость статистической мощности исследования от численности групп



ного интервала (ДИ) различия в изменении  $ОФВ_1$  (л) ( $\Delta ОФВ_1$  (л) Спирива® -  $\Delta ОФВ_1$  (л) Тиотропиум-натив) не превышает границу не меньшей эффективности 0,20 л. Продемонстрированы сходная динамика изменения первичного показателя эффективности ( $ОФВ_1$  (л) и  $ОФВ_1$  (%)) и его сопоставимые конечные значения в группе препарата Тиотропиум-натив и группе препарата Спирива®. Это подтверждает не меньшую эффективность препарата Тиотропиум-натив по сравнению с референтным препаратом Спирива® в отношении данного показателя (рис. 3).

Указанная граница может быть признана границей не меньшей эффективности для подобных препаратов (тиотропия бромид). В работе J.A. van Noorda и соавт. (2000) границы для признания эквивалентности бронходилататоров (фенотерол в разных ингаляционных устройствах) [17] выбраны в пределах от -0,15 до +0,15 л. Показано, что вероятность различия между двумя препаратами более чем на 0,15 л не превышает 5%. Аналогичные границы использованы и в работе J. Goldberg и соавт. (2001) [18].

Поскольку в исследовании сравнивали прирост значений  $ОФВ_1$  (%), клинически незначимое, но имеющее статистическую значимость различие в начальных значениях  $ОФВ_1$  (%) между группами не должно влиять на вывод о не меньшей эффективности изучаемого препарата. В таком случае можно констатировать, что верхняя граница 95% ДИ разницы между группами для увеличения  $ОФВ_1$  (%) ( $\Delta ОФВ_1$  (%) Спирива® -  $\Delta ОФВ_1$  (%) Тиотропиум-натив) не превышает границу не меньшей эффективности 7%, поскольку 95% ДИ разницы ограничен значениями от -6,63 до 5,30%.

В основной группе на фоне применения исследуемого препарата выявлена положительная динамика (прирост) ФЖЕЛ (л): среднее значение прироста составило 0,21 л. В группе сравнения этот показатель равнялся 0,27 л.

В обеих группах (критерий Манна – Уитни;  $p > 0,05$ ) определен достоверный прирост ФЖЕЛ (критерий Фридмана, ANOVA;  $p < 0,05$ ), что говорит о сопоставимости групп по вторичному показателю эффективности динамики спирометрических показателей (ФЖЕЛ) (рис. 4).

Отношение  $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ (процентное соотношение  $ОФВ_1$

и ФЖЕЛ) – индекс Тиффно – чувствительный индекс наличия или отсутствия ухудшения проходимости дыхательных путей. В норме его показатели не менее 70–75%. Уменьшение индекса Тиффно является характерным признаком заболеваний, сопровождающихся снижением бронхиальной проходимости, в частности ХОБЛ. В обеих группах определен досто-

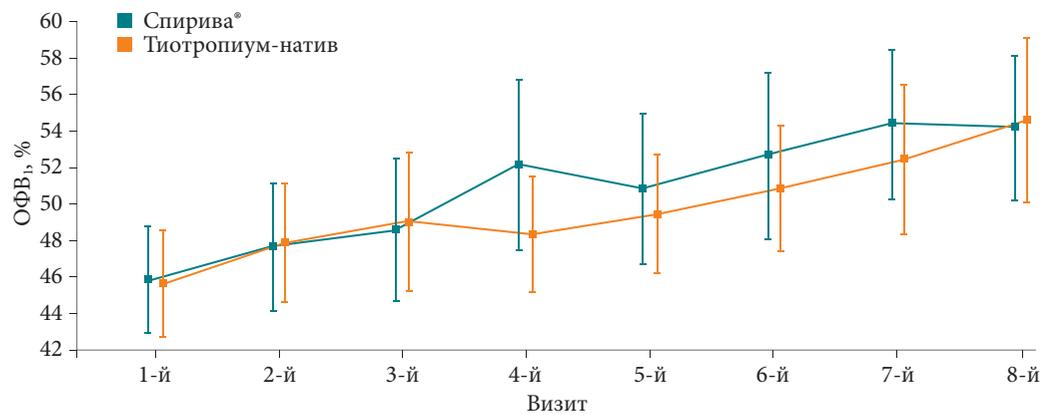


Рис. 2. Динамика показателя  $ОФВ_1$

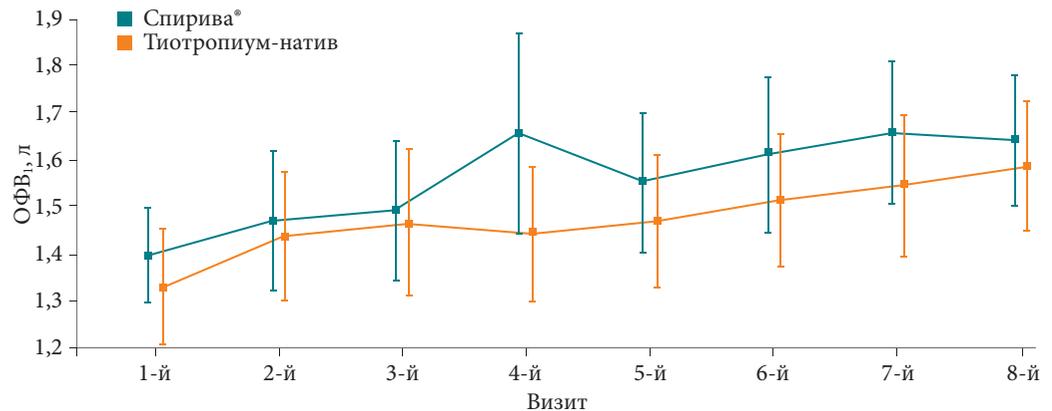


Рис. 3. Динамика  $ОФВ_1$  (Test of Within-Subjects Effects)

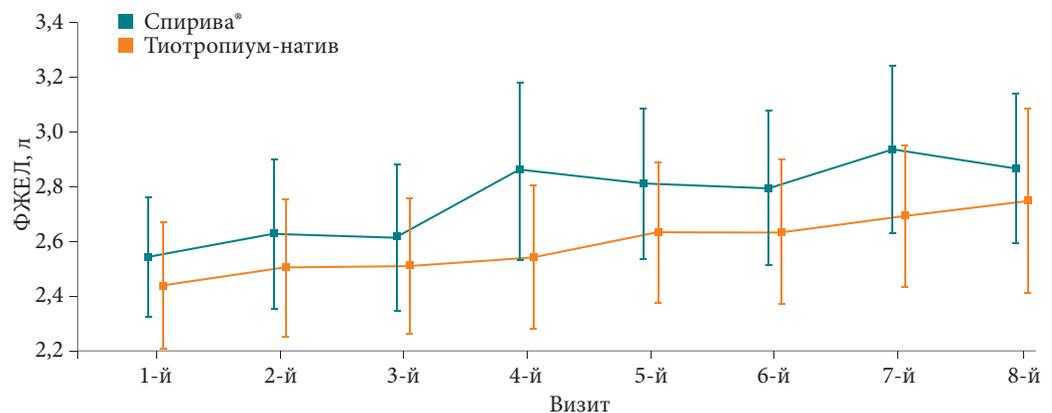


Рис. 4. Динамика спирометрических показателей (ФЖЕЛ)



верный прирост индекса Тиффно ( $p = 0,004-0,01$ ). По показателю динамики  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  группы сопоставимы (рис. 5).

Подтверждено сопоставимое положительное влияние на индекс одышки по шкале MRC, то есть уменьшение выраженности одного из основных симптомов ХОБЛ, и в группе препарата Тиотропиум-натив, и в группе референтного препарата (рис. 6).

Пикфлоуметрия – простой метод мониторингирования оценки степени

обструкции нижних дыхательных путей. Показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ) коррелирует с  $ОФВ_1$ . Для ХОБЛ пикфлоуметрия имеет относительное значение. Тем не менее метод позволяет определить суточную изменчивость выраженности бронхиальной обструкции. Регулярное измерение ПСВ помогает объективно оценить эффективность бронходилатирующей терапии при ежедневном самоконтроле как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Пикфлоуметрические показатели, в частности ПСВ, на протяжении всего исследования, в том числе в межвизитный период, пациенты регистрировали самостоятельно с обязательным внесением данных в личные дневники. Перед статистическим анализом ПСВ проведена оценка на нормальность распределения данного показателя (тест Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка). В группе исследования среднее значение прироста утренней ПСВ (Mean  $\pm$  SD) составило 33 л/мин, вечерней – 33,6 л/мин ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения эти показатели составили 36,9 и 38,5 л/мин соответственно ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимое увеличение показателя ПСВ наблюдалось в обеих группах, различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, по динамике ПСВ при пикфлоуметрии группы сопоставимы.

В ходе исследования кроме препаратов тиотропия бромида пациентам разрешалось применять любые комбинации бета-адреномиметиков длительного действия (БАДД) и ИГКС. Среднесуточная потребность в БАДД использовалась в данном клиническом исследовании как вторичный критерий эффективности. Названный показатель оценивали на основании дневников пациентов, в которых отмечалось количество (раз) использования этих препаратов.

Сравнение среднесуточной потребности в БАДД не выявило различий между группами (тест Манна – Уитни;  $p = 0,1255$ ). По данному показателю группы сопоставимы (рис. 7).

Оценка влияния симптомов на качество жизни с использованием SGRQ является золотым стандартом. SGRQ позволяет оценить изменение качества жизни пациента с ХОБЛ на фоне терапии. Вопросы касаются проблем с дыханием (неприятные приступы затрудненного дыхания, одышка, свист в груди) и влияния этих проблем на трудовую деятельность, повседневную жизнь и т.д. Динамика результатов в сторону уменьшения свидетельствует об улучшении качества жизни.

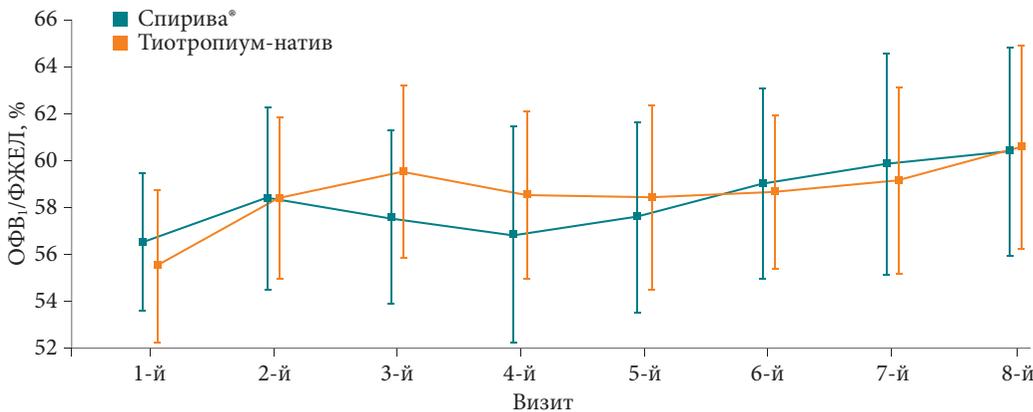


Рис. 5. Динамика  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$

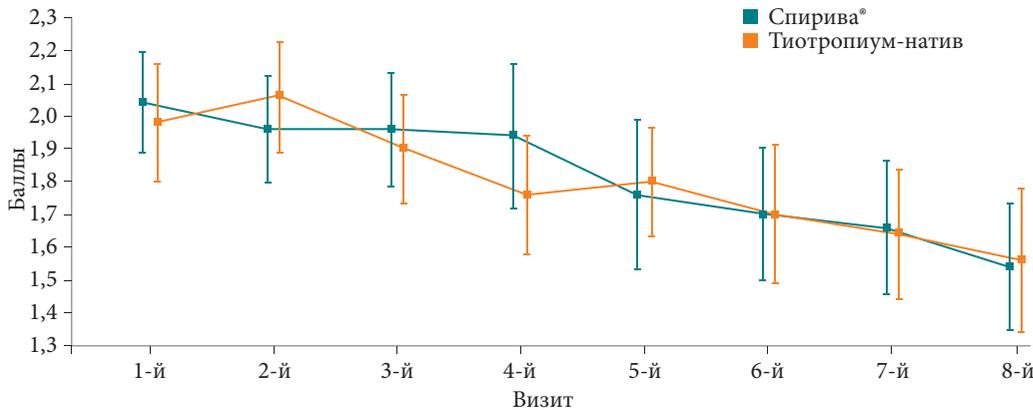


Рис. 6. Динамика средних значений MRC

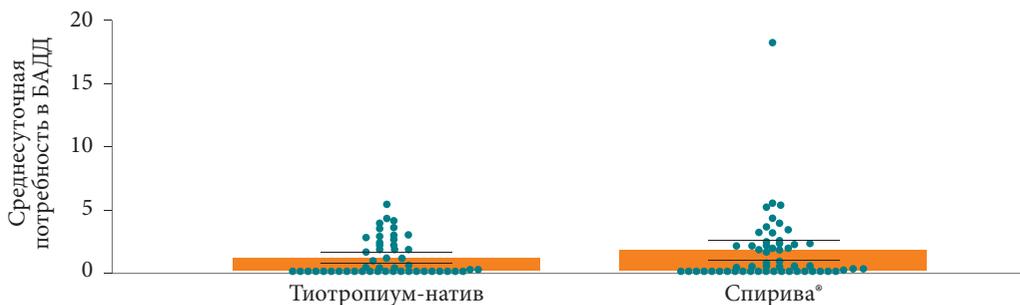


Рис. 7. Сравнительная статистика средней суточной потребности в БАДД



В обеих группах зафиксировано достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) показателя «динамика по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (РОСГ)» в обеих группах. По показателю «динамика по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (РОСГ)» группы сопоставимы (рис. 8).

Количество умеренных и тяжелых обострений в ходе исследования (24 недели) снизилось по сравнению с аналогичным периодом до начала применения тиотропия бромидом: в каждой группе зафиксировано по 3 (6%) случая умеренных обострений. Тяжелых обострений не отмечалось. Таким образом, статистически значимое уменьшение количества обострений в течение 24 недель лечения по сравнению с аналогичным периодом до начала терапии зарегистрировано в обеих группах (критерий Вилкоксона;  $p = 0,003$  в группе препарата Тиотропиум-натив и  $p = 0,003$  в группе препарата Спирива®), группы сопоставимы по данному показателю.

Тест оценки ХОБЛ (САТ), характеризующий ухудшение/улучшение состояния здоровья пациента с ХОБЛ, представляет собой вопросник по таким категориям, как наличие кашля/мокроты, ощущение сдавления в грудной клетке, одышка, повседневная деятельность, сон, активность. Оценка проводится по пятибалльной шкале (чем значительнее проявление признака, тем выше балл). Показатели обеих групп чувствительны по значениям и коррелируют с результатами оценки качества жизни по РОСГ. В обеих группах установлено достоверное снижение показателя САТ ( $< 0,001$ ), группы сопоставимы ( $p > 0,050$ ) (рис. 9).

Ни один пациент не выбыл из исследования досрочно из-за развития нежелательных явлений. В группе препарата Тиотропиум-натив было зарегистрировано три случая нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость во рту/сухость слизистой ротовой полости), в группе препарата Спирива® – два случая (одно нарушение со стороны сосудов и скелетно-мышечной системы,

другое – со стороны соединительной ткани, случай интерпретирован как развитие пневмоторакса). Сравнительный статистический анализ (хи-квадрат, точный критерий Фишера для таблиц  $2 \times N$ ) не выявил различий по нежелательным реакциям/нежелательным явлениям между группами. Таким образом, безопасность препаратов Тиотропиум-натив и Спирива® сопоставима.

Отдельного внимания заслуживает ингалятор, который используется для российского препарата Тиотропиум-натив и является оригинальным, – Инхалер CDM® (CDM-Haler®). Инхалер CDM® (CDM-Haler®) был изобретен несколько лет назад английским и немецким инженерами, получившими на него международный патент (WO2007/098870 A1). Ингалятор после приобретения на него прав у немецкого предприятия производится крупной южноамериканской компанией (Emphasys Industrial) и не первый год использу-

ется в ряде стран (Бразилия, Индия, Мексика, Турция и др.) в качестве средства доставки порошковых ингаляционных препаратов для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы. CDM-Haler® зарегистрирован в качестве ингаляционного средства доставки лекарственных препаратов в США и Европе. В настоящее время осуществляется его регистрация в Китае.

В клиническом исследовании комбинированных лекарственных препаратов для терапии пациентов с бронхиальной астмой ингалятор Инхалер CDM® (CDM-Haler®) в сравнении с ингаляторами Diskus (Мультидиск, GlaxoSmithKline) и Aerolizer (Novartis) продемонстрировал однородность дозы освобождения и аэродинамического мелкодисперсного распределения частиц (оценка проводилась с помощью каскадного импактора Андерсена – Westech, Англия) в начале, середине и конце испытаний. Данные показатели были эквива-

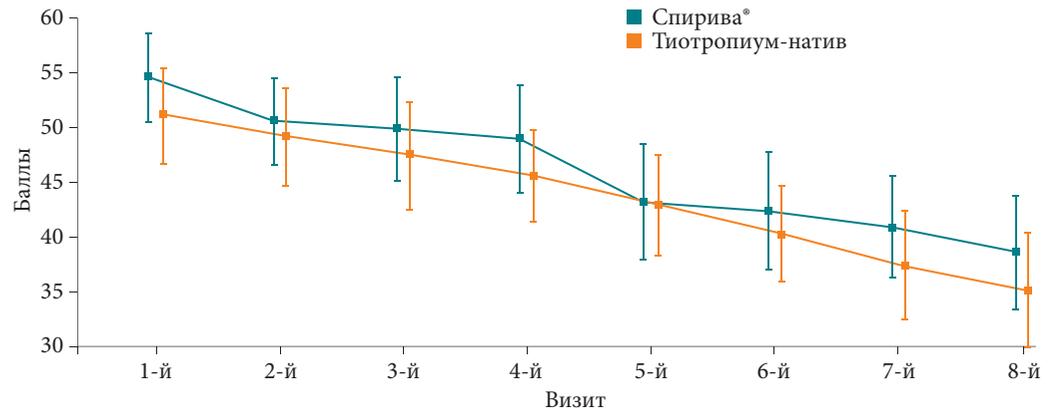


Рис. 8. Сравнительная статистика динамики опросника РОСГ

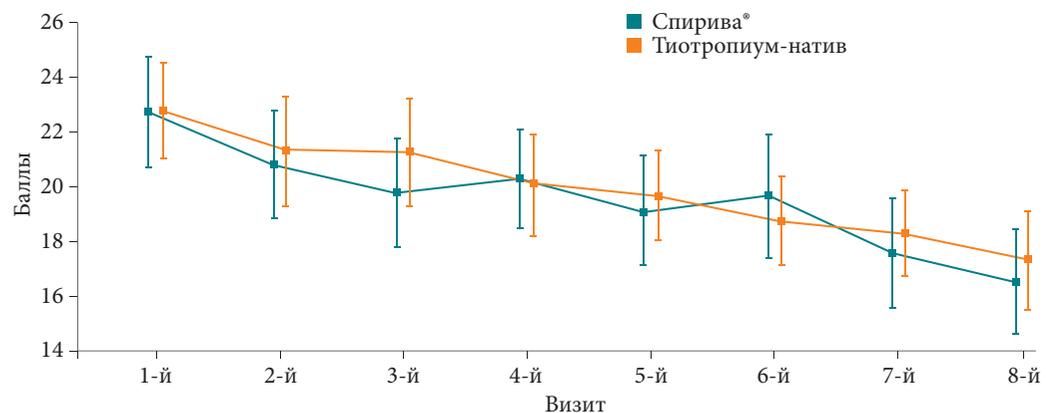


Рис. 9. Сравнительная статистика динамики САТ



лентны у всех трех порошковых ингаляторов [19].

Инхалер CDM® прост, надежен и удобен в использовании в качестве средства доставки порошка для ингаляций, выпускаемого в капсулах, при бронхиальной астме и ХОБЛ. Капсульный тип ингалятора позволяет реализовывать основную задачу устройства доставки – гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль за ее приемом (легкий звук вибрации капсулы при прохождении сквозь нее воздушного потока во время ингалирования порошка; визуальный контроль). В ряде исследований продемонстрирована меньшая частота ошибок, допускаемых пациентами при использовании ингалятора капсульного типа по сравнению с непрозрачным ингалятором фиксированного типа [20].

Конструкция ингалятора Инхалер CDM® делает возможным выполнение ингаляции даже при малой скорости воздушного потока. При последующем контроле и непринятии всей доставляемой дозы можно сделать повторный вдох, согласно инструкции по применению.

Капсулы препарата Тиотропиум-натив состоят из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлоза) – современного вещества на основе целлюлозы, произведенного, в частности, специально для использования в фармацевтической промышленности [21]. Данные капсулы официально зарегистрированы во всех западных странах и разрешены к применению их национальными фармакопеями: PhEur (Европейский союз), USP (США), JP (Япония), ГФ РФ (Россия). Капсулы иностран-

ного препарата-аналога состоят из четырех компонентов (макрогол, индигокармин (E132), титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172)). Из них три вещества являются красителями [22].

Капсулы из гипромеллозы характеризуются рядом уникальных свойств, отличающих их от капсул других препаратов:

- прозрачны – визуализация содержимого прозрачной капсулы позволяет оценить полноту принятой дозировки;
- нерастворимы при 50 °С или выше, не слипаются (не склеиваются) летом или при иных условиях нахождения в условиях повышенной температуры;
- нетоксичны;
- неабсорбионны – не впитывают примеси из воздуха;
- хорошие связывающие свойства структуры – гибкие/не хрупкие – аккуратный равномерный прокол в ингаляторе Инхалер CDM®;
- химически стабильны (неионный стабильный полимер, хорошая совместимость с любыми лекарственными веществами (порошки для ингаляций)).

Наличие лактозы в качестве порошка-носителя для действующего вещества (тиотропия бромид) при ингалировании придает слабый сладковатый привкус, что также обеспечивает дополнительный контроль доставляемой дозы и позволяет оценить правильность выполнения ингаляционной техники.

## Заключение

Резюмируя анализ данных эффективности, можно отметить, что

сравнительное клиническое исследование препарата Тиотропиум-натив и оригинального препарата Спирива® в одинаковой дозировке, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг, показало клиническую эквивалентность обоих препаратов у пациентов с ХОБЛ. При этом при оценке первичных и вторичных показателей эффективности, конечных значений и динамики показателей результаты в группах препарата Тиотропиум-натив и оригинального препарата Спирива® были сопоставимы. Профили безопасности препаратов Тиотропиум-натив (ООО «Натива», Россия) и Спирива® («Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия) у пациентов с ХОБЛ также были сопоставимы.

Можно констатировать, что арсенал врачей терапевтов, пульмонологов и других специалистов пополнился отечественным препаратом для базисной терапии ХОБЛ с подтвержденной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Тиотропиум-натив показан пациентам как с выраженными симптомами, так и с частыми обострениями ХОБЛ. Что касается стоимости, препарат Тиотропиум-натив доступнее, чем иностранный аналог. Возможность применения препарата Тиотропиум-натив как в монотерапии, так и в комбинации с длительно действующими бета-адренергическими препаратами, а при необходимости в тройной комбинированной терапии пациентов с ХОБЛ расширяет лекарственный арсенал отечественных специалистов-пульмологов. ☼

## Литература

1. 7<sup>th</sup> General Assembly Meeting of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases (GARD). St. Petersburg, Russian Federation, 9–10 July 2012 // [www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012rev1](http://www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012rev1).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
3. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease
4. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD // *Chest*. 2002. Vol. 121. № 5. P. 1434–1440.
5. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1999. Vol. 54. № 7. P. 581–586.
6. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symp-

exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008. Vol. 177. № 1. P. 19–26.



## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТИОТРОПИУМ®-НАТИВ

### Регистрационный номер:

ЛП-003681

### Торговое название препарата:

Тиотропиум-натив

### Международное непатентованное или группировочное наименование:

Тиотропия бромид

### Фармакотерапевтическая группа:

м-холиноблокатор.

### Код АТХ: R03BB04

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

**Тиотропиум-натив** – м-холиноблокатор продолжительного действия. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий (бронхорасширяющий) эффект сохраняется в течение не менее 24 часов и зависит от дозы тиотропия бромид. Тиотропия бромид значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 секунду – ОФВ1, форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ) спустя 30 минут после однократной дозы на протяжении 24 часов.

### Показания к применению

Поддерживающая терапия у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему легких (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атропину или его производным (в т.ч. ипратропию и окситропию) и/или к другим компонентам препарата (в частности, к лактозы моногидрату, который содержит молочный белок, при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции);
- I триместр беременности;
- Возраст до 18 лет.

### Способ применения и дозы

**Тиотропиум-натив** назначают в виде ингаляций по одной капсуле в сутки в одно и то же время с помощью ингалятора «Инхалер CDM®».

Препарат не следует глотать. **Тиотропиум-натив** не следует применять чаще, чем один раз в день. Применение препарата **Тиотропиум-натив** не влияет на результаты тестов на допинг у спортсменов.

### Форма выпуска

Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из материала, комбинированного, и фольги алюминиевой печатной. По 10, 30 или 60 доз в упак. вместе с устройством для ингаляций, инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

2 года.

### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Тиотропиум®-натив.

Материал предназначен для работников здравоохранения.

ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА, СЕРТИФИЦИРОВАННОЕ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАНДАРТАМИ GMP



Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro





- toms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study // *Respir. Res.* 2014. Vol. 15. ID122.
7. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. № 3. P. 648–654.
  8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 963–974.
  9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.П. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество, 2016.
  10. Thomas M., Decramer M., O'Donnell D.E. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD // *Prim. Care Respir. J.* 2013. Vol. 22. № 1. P. 101–111.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily inhaled tiotropium versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. № 7. P. 524–533.
  17. 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.
  18. Goldberg J., Freund E., Beckers B., Hinzmann R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. № 2. P. 225–232.
  19. Antilla M., Castro F., Cruz Á. et al. Efficacy and safety of the single-capsule combination of fluticasone/formoterol in patients with persistent asthma: a non-inferiority trial // *J. Bras. Pneumol.* 2014. Vol. 40. № 6. P. 599–608.
  20. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 3. P. 164–170.
  21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотропиум-натив. Регистрационный номер ЛП-003681.
  22. Инструкция по медицинскому применению препарата Спирива®. Регистрационный номер П № 014410/01.

### Current Opportunities in Treatment of COPD in Russia: from Clinical Recommendation to Reality

S.V. Nedogoda, V.V. Tsoma, A.A. Ledyayeva, V.Yu. Khripayeva

*Volgograd State Medical University*

Contact person: Vera Vladimirovna Tsoma, veratsoma1@rambler.ru

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) holds a lead place in morbidity and mortality worldwide that results in profound constantly increasing economic and social losses. Basic pharmacotherapy is aimed at controlling over symptoms, slowing disease progression, lowering rate and severity of complications, preventing development of exacerbations, improving state of health and exercise tolerance, and decreasing mortality rate. Long-acting bronchodilators, anticholinergics and beta-2-agonists comprise a core of basic therapy for COPD patients and should be administered regularly to prevent exacerbations and relieving symptoms. In Russian Federation, improper and irregular broncholytic therapy, use of short-acting bronchodilators represent one of the issues in management of COPD patients. An open comparative study with Tiotropium-native 18 microgram, capsules with inhalation powder (LLC Nativa, Russia) and Spiriva®, 18 microgram, capsules with inhalation powder (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) was conducted in clinical centers in Russia to assess efficacy and safety. The data obtained in the multi-center clinical study revealed that drug Tiotropium-native was highly efficient in combination with good tolerability profile which were comparable with those of the original drug, thereby confirming its therapeutic equivalence to Spiriva®.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea, pulmonary hyperinflation, long-acting anticholinergic drugs, tiotropium bromide, Tiotropium-native, Spiriva

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги  
[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Фенотипы бронхиальной астмы и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст)

Н.П. Княжеская

Адрес для переписки: Надежда Павловна Княжеская, kniajeskaia@mail.ru

*С появлением на отечественном фармацевтическом рынке препарата Алмонт существенно расширились возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в клинической практике педиатров, аллергологов, пульмонологов и оториноларингологов. Как показали результаты исследований, применение препарата Алмонт у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом способствует улучшению контроля симптомов заболеваний.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст

## Актуальность

Бронхиальная астма (БА) известна с давних времен, но только в середине 1970-х гг. приобрела статус одной из основных медико-социальных проблем. БА характеризуется высокой распространенностью, нередко становится причиной инвалидизации. Лечение заболевания требует значительных расходов.

Спектр проведенных биомедицинских исследований БА весьма широк – от распространенности симптомов в различных группах населения до влияния замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей аллергической сенсibilизации дыхательных путей. Результаты подобных исследований позволяют совершенствовать научное понимание астмы, искать актуальные подходы к ее диагностике и лечению [1–3].

По мере расширения знаний актуализированы новые признаки астмы. Измерение максимальной скорости выдоха способствовало признанию обратимой обструк-

ции дыхательных путей характерной особенностью астмы. В результате измерения изменений в потоке воздуха при вдыхании химических или физических раздражителей сформулировано определение гиперреактивности бронхов.

Бронхиальная реактивность может быть нормальной в течение большей части года у пациентов с сезонными проявлениями астмы. В то же время гиперреактивность бронхов нередко наблюдается у лиц с аллергическим ринитом (АР), но без БА. Даже связь между эозинофильным бронхиальным воспалением бронхов непостоянна. У одних пациентов с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов и одышки, связанными с реверсивной обструкцией и гиперреактивностью бронхов, отсутствуют какие-либо доказательства эозинофильного воспаления в биоптатах бронхов. У других отмечаются эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов и хронический кашель, поддающиеся терапии

ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), однако отсутствуют обструкция воздушного потока и гиперреактивность бронхов. Наконец, у третьих больных с тяжелой формой БА в слизистой оболочке бронхов преобладают нейтрофилы, а не эозинофилы.

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА (Global Initiative for Asthma, GINA) 2014 г., бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. БА диагностируется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувствительность в груди, кашель, которые варьируются по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей [2].

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами, многие из которых выявляют в обычной клинической практике [2]:

- ✓ аллергическая БА. Чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, АР, пищевая и лекарственная сенсibilизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов – хороший ответ на ИГКС;
- ✓ неаллергическая БА. У некоторых взрослых пациентов с БА не установлено взаимосвязи с аллергическими заболеваниями. В клеточном профиле мокроты содержатся нейтрофилы,



эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Часть больных хуже отвечает на терапию ИГКС;

- ✓ астма с поздним началом. Ряд взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Обычно отсутствует связь с аллергией. Нередко требуются более высокие дозы ИГКС, поскольку пациенты рефрактерны к терапии ИГКС;
- ✓ аспириновая чувствительная астма. Наблюдается приблизительно у 5–10% взрослых астматиков, редко – у детей. Чаще имеет место при неатопической астме;
- ✓ астма с фиксированным ограничением воздушного потока. Этот фенотип, развивающийся у ряда длительно болеющих пациентов, скорее всего связан с ремоделированием дыхательных путей;
- ✓ поздняя астма с ожирением. В ряде случаев у пациентов с избыточной массой, страдающих БА, имеют место более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

### Лейкотриеновые модификаторы

Источник лейкотриенов (ЛТ) – метаболизм арахидоновой кислоты клеточных мембран. ЛТ-рецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей и макрофагов являются промежуточным звеном в развитии бронхоспазмов, гиперсекреции слизи, отека слизистой оболочки [4]. В результате ЛТ-путь является основной мишенью новых лекарственных контроллеров астмы. Модификаторы лейкотриенов (МЛТ) представлены двумя классами препаратов – ингибиторами 5-липоксигеназы и антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Зилеутон ингибирует активность 5-липоксигеназы – фермента, преобразующего арахидоновую кислоту в лейкотриен А<sub>4</sub>, что является первым шагом в синтезе ЛТ. Монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст относятся к АЛТР.

Они применяются перорально один или два раза в день. МЛТ оказывают незначительный бронходилататорный эффект, способны снижать симптомы астмы и частоту обострений [5]. Кроме того, известны их физиологические преимущества (улучшение спирометрических показателей и параметров воспаления дыхательных путей) [4, 5]. У пациентов с чувствительной аспириновой астмой МЛТ могут демонстрировать очень хороший эффект [6], несмотря на то что применяются в терапии БА любой степени тяжести, в качестве монотерапии, при БА, вызываемой физическими нагрузками, а также при легкой астме, не требующей приема ИГКС [7]. При этом пациентам, нуждающимся в терапии ИГКС для контроля астмы, часто показан прием МЛТ. Таким образом, основная роль МЛТ – дополнение к ИГКС. Причем добавление МЛТ обычно приводит к снижению дозы ГКС и улучшению контроля астмы [8–11].

В конце 1990-х гг. в нашей стране были зарегистрированы и получили широкое распространение в клинической практике два препарата данного класса – зафирлукаст (Аколат®) и монтелукаст (Сингуляр®). Блокируя действие ЛТ, эти препараты эффективны при тех формах болезни, при которых ЛТ играют основную роль в патогенезе, например при аспириновой астме, астме физического усилия. Следует отметить, что монтелукаст характеризуется высоким профилем безопасности. В ходе исследований изучали эффективность различных доз монтелукаста: 5, 10, 50, 100 и 200 мг. У детей до 12 лет эффективной оказалась доза 5 мг, у детей старше 12 лет и взрослых – 10 мг. Безопасность дозировки оставалась одинаковой во всем исследуемом диапазоне доз. Результаты исследований монтелукаста убедительно показали его эффективность при аспириновой астме и постнагрузочной бронхоконстрикции, а также при сочетании БА и АР. Последние исследования подтверждают эффективность монтелукаста и при других фенотипах БА.

### Астма и ринит

Бронхиальная астма и АР часто сопутствуют друг другу. Тесная связь между этими заболеваниями позволяет утверждать, что и БА, и АР – системная патология. У пациентов с АР повышен риск развития астмы, плохо контролируемой АР ассоциируется с ухудшением контроля БА. Аллергический ринит является важнейшей клинической характеристикой эндотипа «аллергическая астма».

В настоящее время появляются новые доказательства роли ЛТ в патогенезе АР. Систематический обзор и метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований показал, что АЛТР значительно эффективнее плацебо и не уступают антигистаминным препаратам в уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов с АР [12].

В одном из исследований пациенты с сезонным и круглогодичным АР, в том числе сопутствующей БА, применяли монтелукаст. У больных астмой препарат значительно улучшил течение обоих заболеваний, что позволило снизить потребность в противоастматических препаратах [13].

В исследовании СОМРАСТ сравнивали ответ на комбинированную терапию монтелукастом и будесонидом у пациентов с БА и коморбидным АР или без АР. В подгруппе больных с АР комбинация монтелукаста и будесонида уменьшала бронхообструкцию эффективнее, чем двойная доза будесонида [14].

В 12-недельном открытом исследовании участвовал 1681 пациент с легкой и среднетяжелой астмой, неадекватно контролируемой ИГКС или ИГКС и бета-2-агонистом длительного действия. В качестве дополнительной терапии больные получали монтелукаст 10 мг один раз в сутки и проходили обследования через три, шесть, девять и 12 месяцев. Добавление к схеме лечения монтелукаста значительно улучшило оценку теста контроля астмы (АСТ; первичная конечная точка) на протяжении 12 месяцев наблюдения у всех

пульмонология



больных. У пациентов с АР улучшение было значительным [15]. Показано, что в отличие от детей с БА и АР, получающих ИГКС, у детей, принимающих АЛТР, риск неотложной госпитализации снижается более чем в два раза [16]. Таким образом, назначение монтелукаста пациентам с БА и АР – рациональная терапевтическая стратегия, направленная на купирование симптомов обоих заболеваний. Подтверждение тому – результаты исследований.

### Аспириновая астма

Для аспириновой астмы (АА) характерна триада симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нередко АА сочетается с atopической астмой, но встречается и как изолированная форма.

В постановке диагноза АА значение имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. Отсутствие у ряда больных указаний на непереносимость НПВП, как правило, обусловлено относительно низкой степенью гиперчувствительности к этим препаратам, одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НПВП, замедленной реакцией на НПВП, редким приемом НПВП. Тем не менее у части больных АА, не принимающих НПВП, приступы удушья могут быть обусловлены употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов. Значительная часть больных не осведомлена о том, что НПВП входят в состав комбинированных препаратов, таких как цитрамон, пенталгин, седалгин.

Клинически АА может характеризоваться тяжелым упорным течением. Больные АА нередко попадают в реанимационные отделения. Часто АА дебютирует с длительно-го ринита, который у 20–25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидиви-

рующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены. В большинстве случаев назальные симптомы протекают тяжело и плохо поддаются терапии. Непереносимость аспирина и других НПВП проявляется в виде покраснения лица, приступа удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарных высыпаний, отека Квинке, повышения температуры, диареи, боли в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелые проявления реакции на аспирин и другие противовоспалительные препараты – астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок.

У пациентов с плохо контролируемой БА и непереносимостью аспирина, из которых 90% уже получали средние и высокие дозы ИГКС, оценивали эффективность монтелукаста. В группе монтелукаста наблюдалось значительное улучшение контроля заболевания по сравнению с группой плацебо. При этом улучшение легочной функции на фоне применения монтелукаста сопровождалось уменьшением симптомов астмы и частоты обострений. Установлено, что монтелукаст способен значительно улучшать контроль астмы и назальных симптомов у пациентов с АА [17, 18].

### Астма и ожирение

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние годы распространенность ожирения увеличилась в три раза. Свыше 1,5 млрд взрослого населения планеты имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м<sup>2</sup>), более 500 млн страдают ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) [19, 20].

Результаты недавних эпидемиологических исследований подтвердили наличие ассоциации избыточного веса и ожирения с БА [21]. Взрослые и дети, страдающие БА на фоне ожирения, чаще госпитализируются и дольше пребывают в стационаре, имеют больше дней нетрудоспособности и нуждаются в большем объеме лекарственной терапии, чем пациенты с БА и нормальной массой тела [21–24].

Механизм неэозинофильного воспаления в бронхах при БА в сочетании с ожирением до конца не ясен, но считается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровней интерлейкина (ИЛ) 8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы 9. Показано, что при ожирении имеет место существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа и один из факторов хемотаксиса моноцитов, что может обуславливать более тяжелое течение БА при ожирении [25, 26]. Как следствие – активация внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессия указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние в свою очередь активируют и усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма. В дальнейшем происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1-бета, ИЛ-6, С-реактивного белка [2]. Помимо перечисленных цитокинов, непосредственно участвующих в инициации и регуляции воспалительных реакций, одну из ключевых ролей при ожирении играет лептин. Связь лептина с воспалением также подтверждается его повышенными сывороточными концентрациями при хронических воспалительных процессах, включая БА [27].

У пациентов с БА и ожирением повышается синтез цистеиниловых ЛТ (цисЛТ). У части пациентов с БА на фоне ожирения ингибиторы антилейкотриеновых рецепторов, используемые в монотерапии, могут иметь преимущества из-за их общего иммуномодулирующего и противовоспалительного действия и влияния на эозинофильный и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [28].

Как показали результаты исследования, нейтрофилы чрезвычайно чувствительны к подавляющим



эффектам антагонистов цисЛТР-1, хотя и отвечают умеренно на стимуляцию цисЛТ. Несмотря на то что нейтрофилы не продуцируют ЛТ, они экспрессируют цисЛТР-1, но в меньшем количестве, чем другие типы клеток (эозинофилы, моноциты; тучные клетки). Этим можно объяснить способность ЛТ повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и количество нейтрофилов в дыхательных путях [29].

В одном из больших ретроспективных исследований показан хороший ответ больных на монтелукаст. Причем эффект сохранялся и при наблюдавшемся при сочетании БА и ожирения нейтрофильном воспалении дыхательных путей [30].

Кроме прямой активации антилейкотриеновые препараты оказывают вторичный цисЛТР-1-независимый противовоспалительный эффект, обусловленный главным образом действием на клетки врожденной иммунной системы «нейтрофилы и моноциты/макрофаги» [28, 29].

### Астма и аллергический ринит

По имеющимся данным, 85–95% пациентов с БА страдают сопутствующим АР, у 20–50% больных АР диагностируют БА. Многочисленные исследования также подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. ЛТ играют значительную роль в патогенезе не только аллергической БА, но и АР. У пациентов с тяжелым персистирующим и сезонным АР обнаруживают высокое содержание цисЛТ в назальном секрете [12, 31].

В рандомизированном клиническом исследовании СОМРАСТ сравнивали эффективность добавления монтелукаста к ингаляционному будесониду (400 мкг два раза в день) и удвоенной дозы будесонида (800 мкг два раза в день) у взрослых пациентов с БА. И в группе комбинации монтелукаста с будесонидом, и в группе будесонида наблюдалось прогрессивное улучшение утренних значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 12 недель. При добавлении монтелукаста к будесониду терапия оказалась по крайней мере так же эффективна, как при удвоен-

ной дозе будесонида, в течение последних десяти недель из 12. Кроме того, в первые три дня лечения изменения утренних значений ПСВ свидетельствовали о более быстром развитии эффекта и более высокой эффективности комбинации монтелукаста и будесонида ( $p < 0,001$ ). По завершении исследования был проведен вторичный анализ данных для оценки дополнительного положительного эффекта от терапии монтелукастом и будесонидом по сравнению с терапией только будесонидом у пациентов с БА и сопутствующим АР, использующих лекарственные препараты (включая ИГКС). Оказалось, что у пациентов с БА и сопутствующим АР добавление монтелукаста к будесониду улучшало функцию легких в большей степени, чем применение удвоенной дозы будесонида ( $p < 0,05$ ) [14].

Следует отметить, что монтелукаст хорошо сочетается с другими препаратами (антигистаминными и топическими ГКС), применяемыми при АР [13].

### Бронхиальная астма физического напряжения

Наряду с термином «БА физического усилия» для обозначения состояния, возникающего у больных астмой в ответ на физическую нагрузку, используют термин «бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой» (exercise induced bronchoconstriction). Это не изолированная форма БА. Обычно фенотип астмы физического усилия наблюдается у пациентов с фенотипом аллергической, IgE-опосредованной БА. У большинства больных БА под влиянием физической нагрузки развивается типичная клиническая картина с ощущением тяжести в грудной клетке, появлением свистящего дыхания, одышки и кашля. Симптомы возникают, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее окончания. Пик симптомов наблюдается через 8–15 минут после завершения нагрузки. Симптомы проходят самостоятельно в течение часа [32].

Рекомендации по ведению пациентов с астмой физического усилия предусматривают общие меро-

приятия, обеспечивающие рациональный режим физической активности, вдыхание теплого воздуха после физической нагрузки. При холодной погоде пациентам рекомендуется дышать через закрытые шарфом рот и нос, занятия физкультурой и спортом следует проводить в теплом помещении с нормальной влажностью воздуха. Но самым главным условием лечения является применение адекватной фармакотерапии для оптимального контроля БА, предусматривающей в том числе использование антагонистов ЛТ, обычно монтелукаста, влияющих на механизмы развития постнагрузочного бронхоспазма [33–36].

### Астма курящих

Альвеолярные макрофаги у курящих пациентов с БА выделяют значительно больше ЛТ, чем у некурящих. Кроме того, курение снижает активность ИГКС, основных противовоспалительных противоастматических препаратов. У курящих пациентов с легкой астмой АЛТР в качестве монотерапии могут оказывать положительный эффект [37]. У активных курильщиков с БА сравнивали эффективность флутиказона 500 мкг/сут, монтелукаста 10 мг/сут и плацебо. Флутиказон эффективнее монтелукаста контролировал течение заболевания при анамнезе курения  $\leq 11$  пачко-лет. И наоборот, монтелукаст был эффективнее флутиказона при анамнезе курения  $> 11$  пачко-лет [38].

### Лейкотриены и воспаление мелких дыхательных путей при астме

Неконтролируемое воспаление мелких дыхательных путей приводит к их ремоделированию и прогрессированию БА. Кроме того, воспаление в мелких бронхах имеет большое значение для формирования таких фенотипов БА, как астма физического усилия, ночная астма, трудно контролируемая БА, тяжелая астма с высоким риском повторных обострений. Поэтому воздействие на периферическое воспаление необходимо для достижения оптимального контроля БА.

Лейкотриеновые рецепторы обнаружены как в проксимальных, так

пульмонология



и в дистальных дыхательных путях. Применение антилейкотриеновых препаратов оправданно и при данном фенотипе БА [39].

### Оригинальные препараты и дженерики

Оригинальный препарат монтелукаст (Сингуляр®) применяется для лечения БА и аллергического ринита. Использование оригинальных препаратов основано на достоверных результатах лечения, подтвержденных в клинических исследованиях безопасности и эффективности. Когда истекает срок действия патента оригинальных препаратов, наиболее успешные из них начинают выпускать в виде дженериков – копий оригинального лекарства. Причем копия должна быть абсолютной, поскольку на нее автоматически ретранслируются результаты клинических исследований оригинального препарата.

Более доступная стоимость дженерических препаратов расширяет воз-

можности терапии. Согласно требованиям Всемирной организации здравоохранения, дженерик должен обладать фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату (то есть действовать точно так же, как оригинальный). Основное требование к дженерику – безопасность и эффективность, сопоставимые с таковыми оригинального препарата [40]. В настоящее время появилось несколько дженериков монтелукаста. В частности, дозировка и спектр применения препарата под торговым наименованием Алмонт (компания TEVA) соответствуют оригинальному лекарственному средству. У препарата имеется исследование по биоэквивалентности, необходимое для регистрации лекарственного средства в России.

Наблюдательная программа 2015 г. была посвящена изучению практики назначения препарата Алмонт при БА и АР. В программе участвовали 545 пациентов.

Согласно полученным данным, применение препарата Алмонт (таблетки 10 мг, один раз в сутки) у больных с БА, АР и сочетанием БА и АР способствует улучшению контроля симптомов заболеваний. Препарат в форме таблеток для перорального приема удобен для пациентов с сочетанием БА и АР, поскольку влияет на симптомы обоих заболеваний. Таким образом, появление на фармацевтическом рынке препарата Алмонт существенно расширяет возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в клинической практике педиатров, аллергологов, пульмонологов и оториноларингологов. ☺

*Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться:*

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35.  
Тел. +7 (495) 644-22-34,  
факс +7 (495) 644-22-35, [www.teva.ru](http://www.teva.ru).  
ALMO-RU-00040-DOC

### Литература

1. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. Suppl. 5. P. S94–138.*
2. *Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014 // www.ginasthma.com/download.asp?intId=217.*
3. *Yunginger J.W., Reed C.E., O'Connell E.J. et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983 // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. Vol. 146. № 4. P. 888–894.*
4. *Barnes N.C., Miller C.J. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials // Thorax. 2000. Vol. 55. № 6. P. 478–483.*
5. *Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 3. P. 197–206.*
6. *Dahlén B., Nizankowska E., Szczeklik A. et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. № 4. Pt. 1. P. 1187–1194.*
7. *Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 3. P. 147–152.*
8. *Nelson H., Kemp J., Berger W. et al. Efficacy of zileuton controlled-release tablets administered twice daily in the treatment of moderate persistent asthma: a 3-month*

*randomized controlled study // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2007. Vol. 99. № 2. P. 178–184.*

9. *Löfdahl C.G., Reiss T.F., Leff J.A. et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients // BMJ. 1999. Vol. 319. № 7202. P. 87–90.*
10. *Vaquero M.J., Casan P., Castillo J. et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // Thorax. 2003. Vol. 58. № 3. P. 204–210.*
11. *American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. № 3. P. 235–242.*
12. *Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Otolaryngol. 2006. Vol. 31. № 5. P. 360–367.*
13. *Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // Drugs. 2007. Vol. 67. № 6. P. 887–901.*
14. *Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // Allergy. 2006. Vol. 61. № 6. P. 737–742.*
15. *Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L. et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 5. P. 644–651.*
16. *Wu A.C., Li L., Fung V. et al. Use of leukotriene receptor antagonists are associated with a similar risk of asthma ex-*



- acerbations as inhaled corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 607–613.
17. *Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E. et al.* Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. № 1. P. 9–14.
  18. *Княжеская Н.П.* Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // *РМЖ.* 2000. Т. 8. № 12. С. 505–509.
  19. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet № 311 // [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html).
  20. *Telenga E.D., Tideman S.W., Kerstjens H.A. et al.* Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 8. P. 1060–1068.
  21. *Beuther D.A., Sutherland E.R.* Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. № 7. P. 661–666.
  22. *Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P. et al.* Are overweight asthmatics more difficult to control? // *Allergy.* 2006. Vol. 61. № 1. P. 79–84.
  23. *Douwes J., Gibson P., Pekkanen J., Pearce N.* Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms // *Thorax.* 2002. Vol. 57. № 7. P. 643–648.
  24. *Hotamisligil G.S.* Inflammation and metabolic disorders // *Nature.* 2006. Vol. 444. № 7121. P. 860–867.
  25. *Nguyen M.T., Satoh H., Faveleyukis S. et al.* JNK and tumor necrosis factor- $\alpha$  mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 42. P. 35361–35371.
  26. *Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al.* Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.
  27. *Chin-Chance C., Polonsky K.S., Schoeller D.A.* Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 8. P. 2685–2691.
  28. *Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. et al.* Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. № 1. P. 30–38.
  29. *Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C. et al.* Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants // *Inflamm. Res.* 2009. Vol. 58. № 5. P. 263–268.
  30. *Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R. et al.* Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // *J. Immunol. Res.* 2014.
  31. *Вылегжанина Т.Г.* Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // *Consilium Medicum.* 2001. Т. 3. № 12. С. 579–581.
  32. *Duranti R.* Exercise-induced bronchoconstriction: protocols. Study with the experts. Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing. ERS School Courses. Rome, 2006.
  33. *Hallstrand T.S., Curtis J.R., Koepsell T.D. et al.* Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. № 3. P. 343–348.
  34. *Paiange R., Brusasco V., Delgado L., Del Giacco S.* Exercise and airway pathology: interactions with immune and allergic responses // *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports* / eds. K.H. Carlsen, L. Delgado, S. Del Giacco. ERS, 2005.
  35. *Philip G., Villarán C., Pearlman D.S. et al.* Protection against exercise-induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast // *J. Asthma.* 2007. Vol. 44. № 3. P. 213–217.
  36. *Reiss T.F., Sorkness C.A., Stricker W. et al.* Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids // *Thorax.* 1997. Vol. 52. № 1. P. 45–48.
  37. *Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax.* 2002. Vol. 57. № 3. P. 226–230.
  38. *Price D., Popov T.A., Bjermer L. et al.* Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. № 3. P. 763–771.
  39. *Bjermer L.* The role of small airway disease in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20. № 1. P. 23–30.
  40. *Holme H., Winckworth L.C.* Montelukast can reduce the severity and extent of atopic dermatitis // *J. Paediatr. Child. Health.* 2013. Vol. 49. № 5. P. 412–415.

пульмонология

## The Phenotypes of Asthma and the Antagonists of Leukotriene Receptors (Montelukast)

N.P. Knyazheskaya

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Nadezhda Pavlovna Knyazheskaya, kniajeskaia@mail.ru

*With the emergence on the domestic pharmaceutical market the drug named Almont the opportunities of the leukotriene receptor antagonists use in the clinical practice of pediatricians, allergists, pulmonologists and ENT specialists significantly expanded. As shown by the research results, in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis the use of the drug Almont effectively and safely helps control the symptoms of the disease.*

**Key words:** bronchial asthma, phenotypes of bronchial asthma, leukotriene receptor antagonists, montelukast



# Макролиды на современном этапе: привычная практика или обоснованный выбор? Вопрос экспертам



Профессор, д.м.н.  
С.К. Зырянов

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор Сергей Кенсаринovich ЗЫРЯНОВ свой доклад о преимуществах использования макролидов в лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов начал с небольшого экскурса в историю. Первые макролиды (эритромицин, олеандомицин) появились на отечественном фармацевтическом рынке еще в 1952 г. Впоследствии были синтезированы другие 14-членные макролиды, затем 15-членные (азитромицин) и, наконец, 16-членные макролиды, которые в настоящее время представлены природными (спирамицин, джозамицин) и полусинтетическими (мидекамицин) макролидами. Избыточное применение антибактериальных препаратов, в том числе макролидов, приве-

## Современные представления о преимуществах макролидных антибиотиков в ЛОР-практике

ло к возникновению феномена бактериальной устойчивости к антибиотикам. Авторы исследования ПеГАС IV выявили тенденцию к повышению устойчивости пневмококка к макролидам: только 72,8% исследованных изолятов сохраняют чувствительность к кларитромицину, 72,6% – к азитромицину, 72,8% – к эритромицину, 81,8% изолятов чувствительны к клиндамицину (маркер резистентности к 16-членным макролидам). Конечно, подобная информация не может оставаться без внимания. Должны быть предприняты меры по ограничению применения макролидов. Тем не менее определенная ниша для использования макролидов остается, что позволяет сохранить их для применения в клинической практике.

Например, по мнению профессора С.К. Зырянова, макролиды нового поколения эффективны в качестве эмпирической терапии бактериальных инфекций ЛОР-органов и остаются в алгоритмах лечения, что подтверждается данными клинических исследований. Важно, что в таких исследованиях этиотропную терапию назначали эмпирически, без идентификации патогенного фактора. Следует учитывать основной спектр респираторных патогенов у детей с инфекциями дыхательных путей

бактериальной природы. По данным некоторых исследований, причиной аденоидита и тонзиллита у детей, подвергшихся аденонотонзиллэктомии, в 10,9% случаев была *Mycoplasma pneumoniae*, в 18,2% – *Chlamydia pneumoniae*<sup>1</sup>. Это дает основания для применения макролидов, в частности, у данной категории пациентов. Появляются новые данные в отношении профиля безопасности макролидов. Как правило, речь идет о кардиотоксичности и гепатотоксичности. По мнению автора, следует отметить, что в целом макролиды характеризуются благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. С.К. Зырянов считает, что результаты исследований свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Так, анализ применения азитромицина в популяции пациентов младше 40 лет не выявил негативного влияния на процессы реполяризации миокарда и даже показал определенное преимущество азитромицина перед бета-лактамым антибиотиком<sup>2</sup>. Однако в популяции старше 40 лет с факторами риска (женский пол, структурные заболевания сердца, брадикардия, генетическая предрасположенность, электролитные нарушения, лекарственное взаимодействие, печеночная или по-

<sup>1</sup> Esposito S., Marchisio P., Capaccio P. et al. Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008. Vol. 27. № 12. P. 1233–1237.

<sup>2</sup> Bin Abdulhak A.A., Khan A.R., Garbati M.A. et al. Azithromycin and risk of cardiovascular death: a meta-analytic review of observational studies // Am. J. Ther. 2015. Vol. 22. № 5. P. e122–129.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

чечная недостаточность и проч.) на фоне применения азитромицина летальность увеличивалась в 1,6 раза.

Определенные сердечно-сосудистые проблемы могут быть связаны с использованием кларитромицина. Следует подчеркнуть, что в последнее время все больше разговоров, касающихся кардиотоксичности, ведется в отношении кларитромицина.

Обращают на себя внимание результаты исследования «Кларикор», опубликованные в 2015 г. Данные десятилетнего наблюдения показали, что применение кларитромицина увеличивает общую и сердечно-сосудистую смертность<sup>3</sup>.

Указанные факторы риска необходимо учитывать при выборе

макролидных антибиотиков в качестве лечебной технологии. Что касается гепатотоксического потенциала макролидов, по словам докладчика, он невысок – 3,6 случая на 100 000 пациентов<sup>4</sup>.

Говоря о преимуществах и недостатках макролидов, профессор С.К. Зырянов коснулся особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. Установлено, что кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Концентрация этих антибиотиков в тканях длительно сохраняется на терапевтическом уровне вследствие медленного высвобождения из клеток. Внутриклеточное проникновение и накопление препаратов

в 90–123 раза больше в альвеолярных макрофагах. Кроме того, макролиды, обладая стимулирующими свойствами, повышают фагоцитарную активность.

Профессор С.К. Зырянов обратил внимание, что препаратов, которые были бы лишены нежелательных лекарственных реакций, не существует. С точки зрения докладчика, на сегодняшний день макролиды, несмотря на проблемы, связанные с резистентностью, которая, безусловно, существует, сохраняют свое место в алгоритме лечения заболеваний ЛОР-органов. И это место должно быть за ними сохранено, закреплено и определено в иерархии антимикробных препаратов, используемых в настоящее время у пациентов с ЛОР-заболеваниями.

### Макролидные антибиотики: эмпирическая терапия или узкая ниша

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно инфекции ЛОР-органов переносят до 44% населения. При этом у каждого четвертого болезнь рецидивирует или переходит в хроническую форму. По словам профессора кафедры оториноларингологии лечебного факультета и кафедры микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Александра Владимировича ГУРОВА, клиническое выздоровление невозможно без эрадикации патогенов. Докладчик рассмотрел основные микробные возбудители и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Ведущими бактериальными возбудителями инфекций дыхательных путей считаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influen-*

*zae*, *Moraxella catarrhalis*. Наиболее значимыми возбудителями острых гнойно-воспалительных инфекций ЛОР-органов являются *St. pneumoniae* и *H. influenzae*, причем *St. pneumoniae* чаще определяется при остром бактериальном риносинусите, *H. influenzae* – при остром среднем отите<sup>5</sup>. Кардинальным различием в биологических свойствах *St. pneumoniae* и *H. influenzae* обусловлен определенный патоморфоз – изменение клинических проявлений гнойной патологии ЛОР-органов<sup>6</sup>.

Данными международных и собственных клинических исследований демонстрируют абсолютно разную клиническую картину течения пневмококковой и гемофильной инфекции. О наличии того или иного микроорганизма в конкретном случае можно судить по триггерным факторам и клинической симптоматике.



Профессор, д.м.н.  
А.В. Гуров

Острое воспаление обычно завершается полным выздоровлением. Тем не менее нерациональная терапия, особенно в условиях резистентности, способна привести к хронизации процесса. В рутинной практике все чаще имеет место затянувшийся рецидивирующий острый средний отит или рецидивирующий синусит.

<sup>3</sup> Winkel P, Hilden J, Hansen J.F. et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial // Int. J. Cardiol. 2015. Vol. 182. P. 459–465.

<sup>4</sup> Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical // Infection. 2010. Vol. 38. № 1. P. 3–11.

<sup>5</sup> Жаркова Л.П., Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике // Фарматека. 2011. № 4. С. 8–16.

<sup>6</sup> Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. и др. Проблемы терапии острого гнойного риносинусита // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 20–23.



## II Всероссийский форум с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи»

Что же является причиной хронизации инфекций в оториноларингологии? Одной из ведущих причин хронизации и частого рецидивирования гнойно-воспалительной патологии является рост устойчивости клинически значимых патогенов к традиционно используемым антибиотикам. Резистентность *St. pneumoniae* к макролидам выше, чем

к бета-лактамам, а к ко-тримоксазолу и тетрациклину превышает 50%<sup>7</sup>. Низкая природная активность макролидов в отношении *H. influenzae* предполагает риск неуспеха терапии. Устойчивость *St. pyogenes* к макролидам клинически значима и в России составляет около 25%<sup>7</sup>. Согласно концепции резистентности, макролиды, прежде всего азитромицином, обладающие длительным периодом полувыведения, создают продолжительные «селективные окна» и повышают вероятность развития резистентности<sup>8</sup>.

В качестве примера можно привести данные динамики резистентности пневмококка в столице. В Москве устойчивость *St. pneumoniae* к азитромицину за период 2009–2016 гг. увеличилась с 8,4 до 21,3%. Об этом свидетельствуют данные исследования, проведенного в научно-исследовательском клиническом институте оториноларингологии им. Л.И. Свержевского.

Этой тревожной ситуации посвящены исследования, проведенные в НИИ антимикробной химиотерапии. В частности, речь идет о многоцентровом исследовании оценки активности антимикробных препаратов в отношении возбудителей внебольничных инфекций верхних дыхательных путей и инфекций мочевыводящих путей, проведенном в пяти странах. Согласно результатам исследования, опубликованным в 2016 г., рост устойчивости к противомикробным препаратам стал проблемой при лечении амбулаторных больных. Например, штаммы пневмококка, полученные из медицинских центров России, характеризуются более чем 40%-ным уровнем устойчивости к азитромицину

и кларитромицину, что ограничивает их применение для эмпирической терапии инфекций дыхательных путей. Важно, что в данном исследовании участвовали сотрудники НИИ антимикробной химиотерапии, координирующие крупнейшие исследования антимикробных препаратов в РФ (рис. 1)<sup>9</sup>.

Какой же существует выход из сложившейся ситуации? Прежде всего следует обратиться к международному опыту. Международные эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендаций по лечению инфекций дыхательных путей. В клинических рекомендациях IDSA (Infectious Diseases Society of America – Американское общество по борьбе с инфекционными заболеваниями) 2012 г. сказано, что макролиды, такие как кларитромицин и азитромицин, нецелесообразно использовать в эмпирической терапии острого риносинусита из-за высокой резистентности *St. pneumoniae*. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ. Эксперты ВОЗ рекомендуют азитромицин исключительно при урогенитальной инфекции<sup>10</sup>.

По мнению большинства специалистов, перечень макролидов, рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей, следует ограничить двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтение джозамицина из-за более низкой к нему устойчивости пневмококков и относительно медленного развития резистентности возбудителей дыхательных путей в процессе лечения (табл. 1)<sup>11</sup>. Что касается российского опыта, на текущий момент препаратом стартовой терапии в практике отола-

Infect Dis Ther (2016) 5:139–153  
DOI 10.1007/s40121-016-0112-3



ORIGINAL RESEARCH

### In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study

Douglas J. Biedenbach · Robert E. Badal · Ming-Yi Huang · Mary Motyl · Puneet K. Singhal · Roman S. Kozlov · Arthur Dessi Roman · Stephen Marcella

Received: April 12, 2016 / Published online: June 10, 2016  
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

#### ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial infections that cause community-acquired urinary tract infections (CA-UTI) and upper respiratory tract infections (CA-URTI) are most frequently treated

2013 from Argentina, Mexico, Venezuela, Russia, and the Philippines. Minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined using broth microdilution and susceptibility defined by Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and European

Organism	Country (n)/drug	CLSI/EUCAST			MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
		% S	% I	% R		
	Azithromycin	71.4/0.0	0.0/71.4	28.6/28.6	≤0.5	>4
	Clarithromycin	71.4/71.4	0.0/0.0	28.6/28.6	≤0.25	>2
	Ciprofloxacin	NA/0.0	NA/100	NA/0.0	1	>1
	Levofloxacin	85.7/85.7	0.0/0.0	14.3/14.3	2	>16
	Moxifloxacin	85.7/85.7	0.0/0.0	14.3/14.3	0.12	>8
	Doxycycline	50.0/50.0	0.0/0.0	50/50.0	0.12	>2
	Trimethoprim/sulfamethoxazole	42.9/57.1	14.3/0.0	42.9/42.9	1	>2
<i>S. pneumoniae</i>	Russia (148)					
	Amoxicillin	83.8/NA	8.1/NA	8.1/NA	≤0.12	4
	Amoxicillin/clavulanic acid	83.8/NA	6.1/NA	10.1/NA	≤0.12	>4
	Cefibuten	NA/NA	NA/NA	NA/NA	>4	>4
	Cefixime	NA/NA	NA/NA	NA/NA	0.5	>8
	Cefpodoxime	69.6/67.6	0.7/2.0	29.7/30.4	0.06	>4
	Cefuroxime	67.6/65.6	1.3/2.0	31.1/32.4	0.12	>4
	Cefaclor	61.5/0.0	3.4/50.7	35.1/49.3	0.5	>8
	Azithromycin	56.1/0.0	0.7/56.1	43.2/43.9	≤0.5	>4
	Clarithromycin	56.8/56.8	0.0/0.0	43.2/43.2	≤0.25	>2

Рис. 1. Мультицентровое исследование определения активности антимикробных препаратов в отношении возбудителей внебольничных инфекций верхних дыхательных путей и инфекций мочевыводящих путей

<sup>7</sup> Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 1. С. 75–79.

<sup>8</sup> Baquero F. Evolving resistance patterns of Streptococcus pneumoniae: a link with long-acting macrolide consumption? // J. Chemother. 1999. Vol. 11. Suppl. 1. P. 35–43.

<sup>9</sup> Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y. et al. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five country surveillance study // Infect. Dis. Ther. 2016. Vol. 5. № 2. P. 139–153.

<sup>10</sup> WHO Model List of Essential Medicines 19<sup>th</sup> List (April 2015) (Amended November 2015) // www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/

<sup>11</sup> Kastner U., Guggenbichler J.P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children // Infection. 2001. Vol. 29. № 5. P. 251–256.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

ринголога признан амоксициллин/клавуланат. Данная позиция закреплена в Евразийских клинических рекомендациях 2016 г. Научным и клиническим обоснованием подобного выбора служат результаты ряда отечественных и зарубежных исследований.

Особый интерес представляют сравнительные исследования амоксициллина/клавуланата и азитромицина. В исследованиях амоксициллин/клавуланат продемонстрировал более высокую клиническую и бактериологическую эффективность по сравнению с азитромицином в терапии острого среднего отита у детей (рис. 2)<sup>12</sup>. Согласно данным Кокрановского метаанализа 20 исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности терапии коротким курсом макролидов (азитромицин) и стандартным курсом пенициллина у детей с острым тонзиллофарингитом, риск позднего рецидива оказался выше при лечении макролидами. Достоверных различий по частоте клинической неэффективности терапии не выявлено. Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности коротких курсов азитромицина и стандартной терапии пенициллинами и цефалоспоридами

Таблица 1. Развитие резистентности возбудителей к макролидам в процессе лечения, %

Препарат	После одной недели	После четырех недель	После шести недель
Азитромицин	68	87	85
Кларитромицин	60	33	17
Джозамицин	58	25	17
Рокситромицин	92	42	25
Эритромицин	42	Н/д	17

■ Амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг/сут, 2 приема, 10 дней  
 ■ Азитромицин 10 мг/кг в 1-й день, 5 мг/кг с 2-го по 5-й день

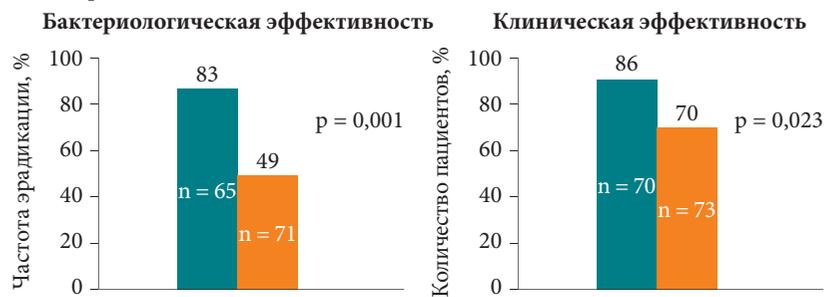


Рис. 2. Сравнительная бактериологическая и клиническая эффективность амоксициллина/клавуланата и азитромицина при остром среднем отите у детей

у детей с тонзиллофарингитом, вызванным бета-гемолитическим стрептококком серологической группы А (БГСА), показал, что вероятность бактериологической неэффективности при использовании азитромицина в три раза выше, чем на фоне применения стандартной терапии пенициллинами и цефалоспоридами<sup>13</sup>.

Профессор А.В. Гуров отметил, что устойчивость возбудителей к макролидам обратима в случае внедрения перечисленных мер. Сохранить эти уникальные препараты для дальнейшего применения, в том числе для терапии верхних дыхательных путей, позволят только бережное отношение к ним и применение в качестве препаратов третьей линии.

### Можно ли остановить рост резистентности к макролидам?

Критерии, определяющие включение антибиотика в клинические рекомендации при инфекциях верхних дыхательных путей, основаны на результатах клинических исследований, а также на микробиологических и фармакокинетических данных. По словам профессора кафедры госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского уни-

верситета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Сергея Владимировича ЯКОВЛЕВА, методологические подходы к проведению клинических исследований и оценке их результатов не соответствуют реальной клинической практике. Прежде всего это касается репрезентативности выборки пациентов, включенных в клинические исследования (не включаются пациенты с тяжелой коморбиднос-



Профессор, д.м.н. С.В. Яковлев

<sup>12</sup> Dagan R., Johnson C.E., McLinn S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000. Vol. 19. № 2. P. 95-104.

<sup>13</sup> Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 1. CD004872.



## II Всероссийский форум с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи»

тью и риском инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями), а также оценки результатов лечения только на основании достигнутого клинического эффекта. Последнее не может рассматриваться в качестве адекватной оценки эффективности антибиотика при инфекциях верхних дыхательных путей, для которых характерен высокий уровень спонтанного выздоровления. При таких инфекциях бактериологический эффект лечения (эрадикация возбудителя) служит наиболее достоверным критерием эффективности антибиотика, но не всегда оценивается в клинических исследованиях. Установлено, что при достижении эрадикации наблюдается не только более быстрое выздоровление пациента, но также снижение риска осложнений (например, в случае А-стрептококковых инфекций глотки) и риска колонизации верхних дыхательных путей антибиотикорезистентными микроорганизмами. Вероятность достижения эрадикации возбудителя при проведении антибактериальной терапии зависит от природной активности антибиотика в отношении микроорганизма, которую оценивают на основании значений минимальных подавляющих концентраций, а также от уровня антибиотикорезистентности наиболее актуальных возбудителей в популяции. Так, в многочисленных исследованиях показано, что эрадикация *H. influenzae* у больных с острым средним отитом и бронхитом существенно выше (в 1,5–2 раза) при лечении высокоактивными антибиотиками (амоксциллин, фторхинолоны) по сравнению с менее активными макролидами при сопоставимой клинической эффективности.

При оценке результатов исследований антибиотикорезистентности респираторных патогенов следует учитывать важный момент (на котором не всегда акцентируют внимание), существенно влияющий на интерпретацию полученных данных. Имеются в виду различия в применяемых критериях оценки чувствительности и резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Существуют две системы микробиологических лабораторных стандартов – американская CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute – Институт клинических и лабораторных стандартов) и европейская EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности). С клинических позиций система EUCAST более адекватная, поскольку критерии чувствительности микробов к антибиотику разрабатываются на основании фармакодинамического моделирования и соотносятся с результатами применения антибиотика в клинических условиях. В России с 2016 г. микробиологическим лабораториям рекомендовано использовать систему EUCAST.

Реальный уровень устойчивости *St. pneumoniae* и *H. influenzae* к антибиотикам в России зависит от используемой системы (CLSI или EUCAST). Например, частота устойчивых штаммов *St. pneumoniae* к пенициллину в России по CLSI (> 2 мг/л) составляет 3,7%, а при оценке по EUCAST (> 0,06 мг/л) – 19,8%<sup>14</sup>. Высокий уровень устойчивости пневмококка к пенициллину не может быть экстраполирован на амоксициллин: к нему устойчивость

существенно ниже – не более 5% в разных исследованиях по CLSI. EUCAST не приводит критерии чувствительности пневмококка к амоксициллину, предлагая использовать критерии ампициллина. Кроме того, устойчивость пневмококка к цефалоспорином третьего поколения выше при оценке по EUCAST (6,6%) по сравнению с CLSI (2,8%).

По мнению профессора С.В. Яковлева, критерии EUCAST более объективно отражают современную ситуацию с распространением антибиотикорезистентности респираторных патогенов. Это наглядно можно продемонстрировать на примере макролидных антибиотиков.

В странах Евросоюза устойчивость *St. pneumoniae* к макролидам в последние десять лет неуклонно растет и в большинстве стран превышает 20% (порог устойчивости в популяции, принятый для глобальных рекомендаций по прекращению использования конкретных антибиотиков в данном регионе), что означает сомнительную эффективность этих антибиотиков при пневмококковых инфекциях. В России устойчивость *St. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам (кларитромицину и азитромицину) в среднем увеличилась до 15,5%, к 16-членным макролидам (джозамицину) она меньше – 9%. Важно знать не только усредненные данные по стране, которые отражают лишь тенденцию и не могут служить ориентиром при выборе тактики лечения, но и региональные данные. Так, исследования, проведенные в Москве и Санкт-Петербурге, показали гораздо более высокую устойчивость пневмококка к кларитромицину и азитромицину – 26 и 33% соответственно<sup>15, 16</sup>.

<sup>14</sup> Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В. и др. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17. № 3. С. 217–226.

<sup>15</sup> Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia // Int. J. Infect. Dis. 2014. Vol. 20. P. 58–62.

<sup>16</sup> Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и др. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 1–2. С. 10–18.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

Таблица 2. Рекомендации по лечению острого синусита

Рекомендации США	Первая линия	Вторая линия*	Третья линия
Sinus and Allergy Health Partnership	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Цефалоспорины второго и третьего поколений	Доксициклин Ко-тримоксазол Макролид (не <i>H. influenzae</i> )	Предшествующая антибактериальная терапия или среднетяжелое течение – респираторные фторхинолоны, или амоксициллин/клавуланат, или цефтриаксон
IDSA-2012	Амоксициллин/клавуланат	Доксициклин Респираторные фторхинолоны	Макролиды не рекомендуются (риск развития резистентности ~ 30%)
American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery	Амоксициллин + клавулановая кислота (увеличение дозы при наличии риска резистентности)	Доксициклин Респираторные фторхинолоны Цефиксим + клиндамицин	Макролиды не рекомендуются (риск развития резистентности > 40%)

\* Аллергия на пенициллины.

Много лет в России активно пропагандировалась позиция о низком уровне устойчивости к макролидам второго по значимости возбудителя респираторных инфекций – *H. influenzae*. При этом всегда приводились критерии чувствительности CLSI. Однако, как уже отмечалось, эти критерии плохо коррелируют с бактериологическими результатами лечения. Результаты оценки чувствительности гемофильной палочки к макролидам в соответствии с EUCAST свидетельствуют об обратном: 100%-ная устойчивость к азитромицину, 97%-ная – к кларитромицину<sup>17</sup>. Низкая активность макролидов в отношении *H. influenzae* проявляется высокой частотой бактериологического неуспеха в виде персистирования возбудителей. Европейские и американские эксперты считают, что макролиды не обеспечивают эрадикацию гемофильной палочки из дыхатель-

ных путей. На основании этого в настоящее время эксперты EUCAST рассматривают гемофильную палочку как природно нечувствительную к макролидным антибиотикам и тем самым ставят точку в споре об уровне устойчивости. Эффективность макролидов при остром синусите и бронхите, вызванном *H. influenzae*, незначительно превышает такую плацебо или соответствует ей. Макролиды не могут быть рекомендованы для применения в первой линии терапии.

Ряд зарубежных авторов отмечают, что:

- ✓ устойчивость возбудителей инфекций дыхательных путей к макролидам возрастает по мере увеличения их использования;
- ✓ устойчивость к ним развивается быстрее, чем к бета-лактамам;
- ✓ развитие устойчивости может сопровождаться клиническим неуспехом;

✓ устойчивость к макролидам потенциально обратима<sup>17–20</sup>.

Сказанное подтверждает необходимость внедрения ограничительных мер.

Американская академия оториноларингологов (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery) при разработке рекомендаций по лечению острого синусита использует фармакодинамическую модель прогнозирования эффекта антибиотиков в отношении эрадикации основных патогенов (*St. pneumoniae*, *H. influenzae*). Поскольку вероятность достижения эффекта при остром синусите на фоне применения макролидов оценивается на уровне спонтанного выздоровления и составляет 77–81%, эти препараты не включены в рекомендации по лечению острого синусита в 2015 г. (табл. 2). Аналогичной позиции придерживаются педиатры. Американская академия педиатров и Канадское педиатрическое общество не рекомендуют применять макро-

оториноларингология

<sup>17</sup> Seppälä H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 7. P. 441–446.

<sup>18</sup> Fujita K., Murono K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan // Pediatr. Infect. Dis. J. 1994. Vol. 13. № 12. P. 1075–1078.

<sup>19</sup> Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 49. № 1. P. 31–40.

<sup>20</sup> Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 134. № 6. P. 479–486.



лиды у детей при остром среднем отите, фарингите и остром риносинусите, а Американское общество инфекционных болезней рекомендует макролиды при А-стрептококковом тонзиллите исключительно при невозможности назначения бета-лактамов (аллергия)<sup>21, 22</sup>.

Еще в 2003 г. российские эксперты утверждали, что рекомендации по выбору оптимального антибиотика должны не только основываться на результатах клинических исследований, но также учитывать региональные тенденции антибиотикорезистентности и способность антибиотиков вызывать селекцию резистентных штаммов. Широкое применение в нашей стране азитромицина вызывает большую озабоченность, поскольку его тканевые концентрации недостаточны для эрадикации *St. pneumoniae* и *H. influenzae*. Вследствие широкого применения макролидов при тонзиллитах воз-

Чрезмерное применение азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей приводит к росту устойчивости *St. pneumoniae* и *St. pyogenes* не только к другим макролидам, но и к пенициллинам

растает устойчивость к этим препаратам не только стрептококков, но и других респираторных патогенов, прежде всего пневмококков<sup>23</sup>. Рост устойчивости возбудителей инфекций дыхательных путей к макролидам напрямую связан с увеличением частоты их применения. Развитие устойчивости сопровождается снижением клинической эффективности макролидных антибиотиков. Безусловно, не все макролиды одинаково влияют на формирование устойчивости возбудителей. В большей степени это свойственно препаратам пролонгированного действия. В одном из исследований при использовании азитромицина и кларитромицина наблюдалось увеличение частоты колонизации пациентов резистентными стрептококками (более выраженное на фоне приема азитромицина) по сравнению с плацебо, причем данная колонизация сохранялась до шести месяцев после прекращения терапии<sup>24</sup>. Согласно данным приведенного исследования, макролиды, прежде всего азитромицин, обладающие длительным периодом полувыведения, с большей долей вероятности могут вызывать селекцию резистентных штаммов *St. pneumoniae* (рис. 3)<sup>8</sup>.

Сегодня уже можно говорить об экологической небезопаснос-

ти азитромицина. Его чрезмерное применение при инфекциях верхних дыхательных путей приводит к росту устойчивости *St. pneumoniae* и *St. pyogenes* не только к другим макролидам, но и (что особенно неприятно) к пенициллинам. Более того, азитромицин способствует формированию устойчивости *Helicobacter pylori* к кларитромицину, устойчивости микоплазм ко всем макролидным препаратам. Согласно данным канадского исследования O.G. Vanderkooi и соавт.<sup>25</sup>, опубликованным в 2005 г., кларитромицин и азитромицин увеличивают частоту носительства макролид-резистентных пневмококков. Однако азитромицин еще и провоцирует устойчивость пневмококка к пенициллинам и цефалоспорином, что является крайне неблагоприятным экологическим эффектом (рис. 4).

Следует помнить, что высокий уровень устойчивости в регионе пневмококка к макролидам потенциально обратим. Это может быть достигнуто в результате существенного ограничения назначения макролидных антибиотиков при респираторных инфекциях, желательнее с контролируемым регуляторных органов. Такой результат, например, был достигнут в Финляндии в 1990-е гг.<sup>17</sup>

■ Длительный период полувыведения  
■ Короткий период полувыведения

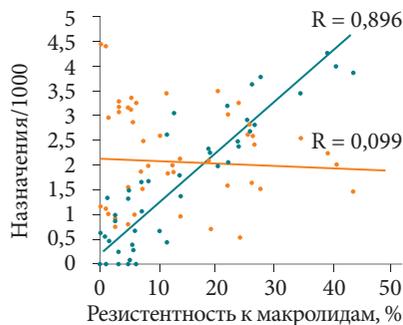


Рис. 3. Селекция резистентных штаммов *St. pneumoniae* на фоне применения некоторых макролидов (R – риск)

<sup>21</sup> Ovetchkine P, Rieder M.J.; Canadian Paediatric Society, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Azithromycin use in paediatrics: a practical overview // Paediatr. Child. Health. 2013. Vol. 18. № 6. P. 311–316.

<sup>22</sup> Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years // Pediatrics. 2013. Vol. 132. № 1. P. e262–e280.

<sup>23</sup> Дворецкий Л.И., Сидоренко С.В., Шухов В.С. и др. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: проблемы диагностики и выбора оптимального антибактериального препарата // Вестник практического врача. 2003. № 2. С. 2–7.

<sup>24</sup> Malhotra-Kumar S, Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 482–490.

<sup>25</sup> Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K. et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40. № 9. P. 1288–1297.



Поскольку антибиотикорезистентность возбудителей при инфекциях является мультидисциплинарной проблемой, профессор С.В. Яковлев акцентировал внимание участников симпозиума на вышедших в свет Евразийских клинических рекомендациях по стратегии и тактике применения антибиотиков в амбулаторной практике. Они отличаются от других рекомендаций тем, что носят междисциплинарный характер и базируются не только на положениях доказательной медицины, но и на принципах экологической безопасности антибактериальных препаратов.

Профессор С.В. Яковлев отметил, что макролиды необходимы как класс антибиотиков. Завершая выступление, докладчик ответил на самый главный вопрос: как сохранить эффективные макролиды в арсенале врача? Прежде всего уменьшить объем потребления макролидов путем информирования провизоров об их потенциальной опасности и необходимости контроля за отпуском из аптечной сети. Важно соблюдать клинические рекомендации по лечению респираторных инфекций и назначать макролиды исключительно в качестве третьей линии терапии, при аллергии на бета-лактамы.

Необходимо исключить азитромицин из клинических рекомендаций по лечению инфекций верхних и нижних дыхательных путей и позиционировать этот антибиотик только для лечения урогенитального хламидиоза.

При респираторных инфекциях из макролидных антибиотиков целесообразно назначать 16-членный препарат джозамицин, к которому наблюдается меньшая устойчивость пневмококков и пиогенного стрептококка по сравнению с азитромицином и кларитромицином.

Профессор С.В. Яковлев призвал представлять адекватную информацию о макролидах, а именно актуальные данные об уровне

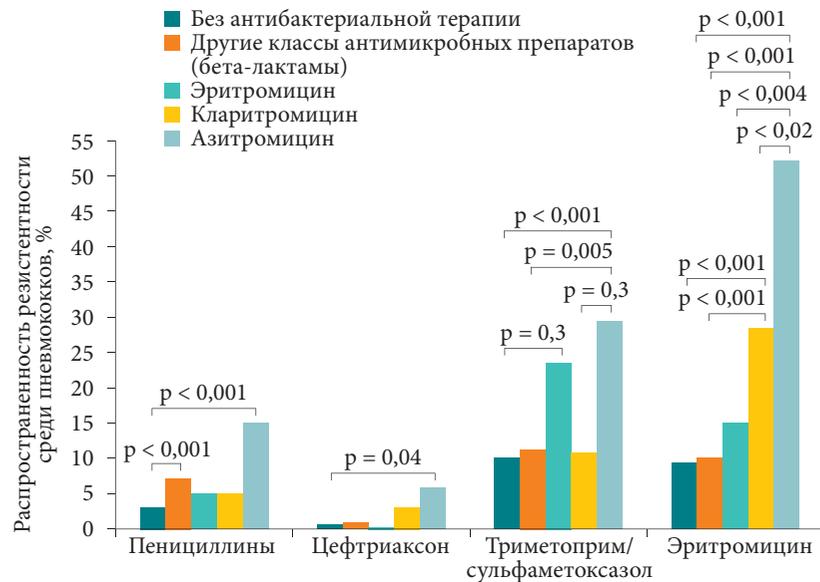


Рис. 4. Развитие резистентности пневмококков на фоне применения различных антибиотиков<sup>25</sup>

резистентности *St. pneumoniae* к макролидам в РФ, объяснять вред длительного профилактического применения азитромицина и развенчивать мифы о значении микробных биопленок при респираторных инфекциях. Докладчик

выразил уверенность в том, что резистентность к макролидам обратима и применение перечисленных мер позволит сохранить данный класс антибиотиков для применения в клинической практике.

### Заключение экспертов

**П**одводя итог, ведущие отечественные эксперты в области антибиотикотерапии в оториноларингологии, заместитель директора Федерального научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России, д.м.н., профессор Ольга Витальевна КАРНЕЕВА, заместитель директора по научной и координационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи, д.м.н., профессор Сергей Валентинович РЯЗАНЦЕВ и профессор кафедры оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ученый секретарь Федерального научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России, д.м.н.

Татьяна Ильинична ГАРАЩЕНКО отметили актуальность затронутой проблемы не только для оториноларингологов, но и для педиатров, терапевтов, врачей общей практики.

Эксперты обозначили роль макролидных антибиотиков в лечении наиболее распространенных ЛОР-инфекций.

С учетом роста резистентности пневмококка к макролидам последние рассматриваются как препараты третьей линии терапии при риносинуситах и острых средних отитах, стрептококковым тонзиллофарингите, непереносимости бета-лактамов. Кроме того, макролиды применяются при высоком риске инфекции атипичной этиологии и внутриклеточной локализации возбудителя. ☺

оториноларингология

14-16 НОЯБРЯ 2017

**XXI**

**РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО  
[WWW.ROSONCOWEB.RU](http://WWW.ROSONCOWEB.RU)

**XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ**



ФГБУ РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



**АОР**

Ассоциация  
Онкологов  
России

# Инъекционная эффективность в таблетках\*1

при респираторных  
инфекциях



№1 в назначениях  
антибиотиков\*\*

## Вильпрафен® Солютаб®

джозамицин

Активен в отношении отдельных  
штаммов стрептококков, устойчивых  
к кларитромицину и азитромицину<sup>2,3</sup>

Самый активный из макролидов  
в отношении пневмококков<sup>4</sup>



\* Антибиотики в лекарственной форме диспергируемые таблетки обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами и, таким образом, демонстрируют «инъекционную эффективность»; \*\* Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные представлены ООО «Ипсос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PIndexTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 г.; 1. Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6; 2. Сидоренко С. В. и соавт. Клиническая фармакология и терапия, 2008, 2: 28–32; 3. Азовскова О. В., Козлов Р. С., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. КМАХ, 2012, Том 14, №4, стр. 309–321; 4. Козлов Р. С., Сивая О. В. и соавт. Динамика резистентности S. pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования PeFAC), КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329–341.

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Вильпрафен® Солютаб®. Регистрационный номер: ЛС-001632. Торговое наименование: Вильпрафен® Солютаб®. МНН: джозамицин. Форма выпуска: таблетки диспергируемые 1000 мг. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), скарлатина (в случае гиперчувствительности к пенициллину); инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, в том числе вызванная атипичными возбудителями, коклюш, пситтакоз; инфекции в стоматологии: гингивит, пародонтит, периодонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс; инфекции в офтальмологии: блефарит, дакриоцистит; инфекции кожных покровов и мягких тканей: фолликулит, фурункул, фурункулез, абсцесс, сибирская язва, рожа, акне, лимфангит, лимфаденит, флегмона, панариций, раневые (в том числе послеоперационные) и ожоговые инфекции; инфекции мочеполовой системы: уретрит, цервицит, эпидидимит, простатит, вызванные хламидиями и/или микоплазмами, гонорея, сифилис (при гиперчувствительности к пенициллину), венерическая лимфогранулема; заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*; Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др. Противопоказания: гиперчувствительность к джозамицину и другим компонентам препарата; гиперчувствительность к другим макролидам; тяжелые нарушения функции печени; дети с массой тела менее 10 кг. Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина. Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Суточная дозировка для детей с массой тела не менее 10 кг, назначается исходя из расчета 40–50 мг/кг веса тела ежедневно, разделенная на 2–3 приема; для детей с массой тела 10–20 кг препарат назначается по 250–500 мг 2 раза в день, для детей с массой тела 20–40 кг препарат назначается по 500–1000 мг 2 раза в день, более 40 кг – по 1000 мг 2 раза в день. В схемах антикоагуляционной терапии джозамицин назначается в дозе 1 г 2 раза в день в течение 7–14 дней в комбинации с другими препаратами в их стандартных дозировках (фамотидин 40 мг/день или ранитидин 150 мг 2 р/день + джозамицин 1 г 2 р/день + метронидазол 500 мг 2 р/день; омега-3 жирные кислоты 2 г/день + джозамицин 1 г 2 р/день + амоксициллин 1 г 2 р/день; джозамицин 1 г 2 р/день; омега-3 жирные кислоты 2 г/день + витамин Е 100 мг 2 р/день + витамин К 10 мг 2 р/день + витамин А 10000 МЕ 2 р/день + витамин Д 2000 МЕ 2 р/день). Побочное действие: Часто (от >1/100 до < 1/10): дискомфорт в желудке, тошнота. Нечасто (от >1/1000 до < 1/100): дискомфорт в животе, рвота, диарея. Редко (от >1/10 000 до < 1/10000): стоматит, запор, снижение аппетита, крапивница, отек Квинке и анафилактическая реакция, дозозависимые переходящие нарушения слуха. Очень редко (от < 1/10 000): псевдомембранозный колит, буллезный дерматит, многоформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, печеночная дисфункция, желтуха, пурпура. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению: <http://grfs.rnsminzdrav.ru/grfs.aspx>.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения  
с распространением на специализированных мероприятиях

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Рег. ул. ЛС-001632 от 23.08.2010

реклама



Эффективные терапевтические решения для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы



РУ: ЛП-003125



РУ: ЛП-003744



РУ: ЛП-003180



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-003139



РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003487



РУ: ЛП-003681



РУ: ЛП-002943



РУ: P N002275/02



РУ: P N000442/02



Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА, СЕРТИФИЦИРОВАННОЕ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАНДАРТАМИ GMP



Информация предназначена только для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

На правах рекламы