

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

10
2013

*пульмонология и
оториноларингология № 1*

Обзор

Бронхиальная астма и курение

Клиническая эффективность

Применение антигистаминных препаратов II поколения в терапии респираторных аллергических заболеваний

Место фторхинолонов в лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха

Как снизить риски ототоксикоза при использовании антибиотиков

Клиническая практика

Случай рецидивирующего течения экзогенного аллергического альвеолита

Медицинский форум

Ведение пациентов с бронхообструктивным синдромом

Фенотипирование пациентов с ХОБЛ – ключ к успешной терапии



эбастин
КЕСТИН®
БЫСТРОЕ РАСТВОРЕНИЕ



РАСТВОРИ АЛЛЕРГИЮ.

Эффективнее, чем привычные средства (лоратадин/цетиризин) от всех видов аллергии!¹⁻³

Самый длительный эффект – до 48 часов!⁴

Экономичное применение:

- Всего одна упаковка Кестин® 20 мг – две недели защиты от аллергии!⁵
- После 5 дней применения антигистаминная активность сохраняется на 2 дня!^{5,6}

Кестин. Быстрое растворение. Самая высокая скорость начала действия! Препарат начинает оказывать антигистаминный эффект в 18 раз быстрее, чем обычные таблетки!⁷



Ссылки: **1)** Gisbert J, Antonijaoan R, Barbano M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 259–64. **2)** Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105: 1101–7. **3)** Gehanno P, Bremond-Oury C, Zeisser P, et al. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996; 76: 507–12. **4)** Данные Государственного реестра лекарственных средств. **5)** Данные инструкции по применению препарата. **6)** Noweck RI, Preston RA, Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*, 2007; 46 (6): 525–34. **7)** Roger A, Fortea J. IV congress nacional atencion farmaceutica 3–5 nov 2005 Valencia, Spain Abstract IDN222 and poster. **8)** Salva M, Carreno B. *J invest allergol clin immunol* 2004 (suppl); 14 (4): 55.

Сокращенная инструкция по применению препарата Кестин. Препарат зарегистрирован МЗ РФ. ПН: ЛС-001046-2005. Активное вещество: эбастин. Показания к применению: аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными и др. аллергенами); крапивница (вызванная бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, возраст до 12 лет. С осторожностью: при почечной или печеночной недостаточности. У пациентов с увеличенным QT-интервалом, гипоталамией. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Побочное действие: головная боль, сухость во рту. В редких случаях – диспепсия, тошнота, бессонница, сонливость, абдоминальные боли, астенический синдром, синусит, ринит. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. ООО «Никомед Дистрибушн Сентра», 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1; т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. Дата выхода рекламы: февраль 2013.

Эффективная
фармакотерапия. 10/2013.
Пульмонология
и оториноларингология. № 1

**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)

Руководитель проекта
А. КАРПЕНКО
(pulmomed@webmed.ru)

Научный редактор номера
проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
А.А. ВИЗЕЛЬ
В.В. ВИШНЯКОВ
Н.П. КНЯЖЕСКАЯ
Н.М. НЕНАШЕВА
А.Ю. ОВЧИННИКОВ
М.А. ПАНЯКИНА
Е.В. ПЕРЕДКОВА
В.И. ПОПАДЮК
Е.Ю. РАДЦИГ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Журналист
А. ЛОЗОВСКАЯ

Дизайнер
Т. АФОНЬКИН

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

© **Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»**
ISSN 2307-3586

127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 17 500 экз.

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

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.

Содержание

Обзор

Н.М. НЕНАШЕВА
Бронхиальная астма и курение 4

Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА
Эффективность антигистаминных препаратов второго поколения
в терапии респираторных аллергических заболеваний 16

С.В. ЛИЛЕНКО
Ототоксичность антибиотиков: как снизить риски 24

Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН
Рациональное топическое этиотропное лечение воспалительных
заболеваний наружного и среднего уха 30

Клиническая практика

М.В. ГУНЧИКОВ, М.Г. ЛЕЙЗЕРМАН
Ведение больных после радиоволновых вмешательств в полости глотки 38

Н.Н. МАКАРЬЯНЦ, Н.Г. ДЕМЬЯНЕНКО, Л.Н. ЛЕПЕХА
Случай рецидивирующего варианта течения экзогенного аллергического
альвеолита 43

Медицинский форум

*XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания
Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»*
Ведение пациентов с бронхообструктивным синдромом 48

Сателлитный симпозиум компании «Такеда»
Терапия ХОБЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания? 58

Scientific Editor
Ye.I. SCHMELYOV

Editorial Council
A.A. VIZEL,
V.V. VISHNYAKOV,
N.P. KNYAZHESKAYA,
N.M. NENASHEVA,
A.Yu. OVCHINNIKOV,
M.A. PANYAKINA,
Ye.V. PEREDKOVA,
V.I. POPADYUK,
Ye.Yu. RADTSIG

© **Medforum Publishing House**
ISSN 2307-3586
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422
Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.webmed.ru

General manager
A. SINICHKIN,
sinmed1@mail.ru

Advertising manager
A. KARPENKO,
pulmomed@webmed.ru

Managing editor
O. PARPARA,
1redaktor@webmed.ru

Contents

Review

- N.M. NENASHEVA
Asthma and smoking 4

Clinical efficacy

- N.M. NENASHEVA
Efficacy of second generation antihistamines in respiratory allergic diseases 16
- S.V. LILENKO
Antibiotics ototoxicity: how to decrease risks 24
- G.N. NIKIFOROVA, V.M. SVISTUSHKIN
Rational topical etiotropic treatment of inflammatory diseases
of external and middle ear 30

Clinical practice

- M.V. GUNCHIKOV, M.G. LEYZERMAN
Management of patients after radiofrequency interventions
in the pharyngeal cavity 38
- N.N. MAKARYANTS, N.G. DEMYANENKO, L.N. LEPEKHA
Clinical case of recurrent exogenous allergic alveolitis 43

Medical forum

- The XXIth National Respiratory Diseases Congress*
Boehringer Ingelheim Satellite Symposium 'Management of patients
with bronchial obstruction' 48
- Takeda Company Satellite Symposium 'Therapy of COPD:
Are we doing everything for the optimal disease control?' 58

X Конгресс Российского общества ринологов

Приуроченный к 20-летию общества

Москва, 27-29 июня 2013

Дорогие коллеги!

Прошло 20 лет с тех пор, когда в 1993 г. в Подмоскowie состоялась первая конференция Российского общества ринологов. За это время Обществом было проведено 9 конгрессов (Санкт-Петербург, Москва, Сочи, Курск, Ярославль, Новосибирск, Таганрог, Оренбург, Казань), множество конференций, курсов, мастер-классов.

Юбилейный X конгресс пройдет 27–29 июня 2013 г. в Москве. Он будет необычным в первую очередь своим форматом: основу программы составят лекции самых известных ринологов мира. Многих из них вы уже знаете по предыдущим визитам, некоторые приедут в Россию впервые. Тематика заседаний самая разнообразная, в программу будут включены как традиционные вопросы ринологии, так и те, которые ранее еще не озвучивались на наших конгрессах. Мы вспомним нашу историю, то, что было сделано за 20 лет, обсудим перспективы. Я приглашаю всех, кто интересуется ринологией, на наш праздник, который начнется 27 июня в Зале церковных соборов Храма Христа Спасителя, там же состоится церемония награждения лауреатов конкурса «Золотое зеркало 2013».

Ждем Вас в Москве!

Президент Российского общества ринологов А.С. Лопатин

Основные темы конгресса:

- Методы функциональной диагностики в ринологии
- Лучевая диагностика в ринологии
- Аллергический и вазомоторный ринит
- Острый, хронический и полипозный риносинусит
- Аллергический ринит, синусит и бронхиальная астма
- Систематизация и классификация деформаций и дефектов перегородки носа, септопластика
- Анатомические и функциональные основы ринопластики
- Анатомия, физиология, патология и хирургия клапана носа
- Ринопластика, эндоскопическая ринопластика
- Хирургия основания черепа
- Хирургия орбиты и слезоотводящих путей
- Нос, околоносовые пазухи и слуховая труба
- Расстройства обоняния
- Храп и СОАС
- Педиатрическая ринология
- Ринологические манифестации системных заболеваний
- Ринопластика
- Смежные вопросы ринологии и челюстно-лицевой хирургии

Место проведения

27 июня Храм Христа Спасителя

Москва, ул. Волхонка, 15

28–29 июня Гостиничный комплекс «Измайлово»

Москва, Измайловское шоссе, д. 71А

Бронирование гостиниц

www.rhinology.ru, medicine@mail.ru

Организаторы конференции

Российское общество ринологов
Тел./факс: 8 (499) 248 74 00, 8 (499) 248 66 33
mma@lor.ru, lor@lor.ru, www.rhinology.ru

Информационно-выставочная компания «МедЗнания»

Тел.: 8 (495) 614-40-61, 614-43-63
medicinet@mail.ru, www.medq.ru

Исполнительный комитет

Л.А. Полуянова, Е.А. Волова, Е.Н. Латышева, С.М. Мельник,
Е.В. Овчинникова, И.С. Садилов, Н.Д. Чучуева
www.rhinology.ru, www.medq.ru

Ранняя регистрация – до 10 мая	3000 рублей
Поздняя регистрация – после 10 мая	3500 рублей
На конгрессе	4000 рублей
Ординаторы, аспиранты	1500 рублей

Бронхиальная астма и курение

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

Доля курильщиков среди больных бронхиальной астмой (БА) составляет 25–35%, что сопоставимо с распространенностью курения в популяции в целом. Активное и пассивное табакокурение ассоциируется с повышенным риском развития БА, увеличением частоты обострений, ускорением прогрессирования БА, потерей контроля над заболеванием, ухудшением или отсутствием ответа на терапию глюкокортикостероидами. Наряду с отказом от курения эффективной стратегией преодоления стероидной резистентности у курящих больных БА является назначение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бета-2-агонистов длительного действия. Благодаря таким свойствам, как оптимальное распределение препарата в малых дыхательных путях, выраженный бронхолитический и противовоспалительный эффект, уменьшение воздушных ловушек, улучшение функции легких и контроля БА, наиболее оправданным у курящих пациентов с БА представляется применение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола (препарат Фостер). В качестве аддитивной терапии возможно назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (в комбинации с ИГКС или в монотерапии) или низких доз теофиллина.

Ключевые слова: бронхиальная астма, табакокурение, контроль бронхиальной астмы, глюкокортикостероиды, беклометазона дипропионат, формотерол, фиксированная комбинация

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1,25 млрд человек в мире являются активными курильщиками. Во многих

развитых странах табак курит каждый четвертый взрослый. Распространенность курения в Российской Федерации среди мужского населения превышает

60%, среди подростков мужского пола – 30%, а среди женщин старше 15 лет составляет 24% (данные ВОЗ за 2009 г.). Учитывая то, что за последние несколько десятилетий отмечен существенный рост распространенности и утяжеление бремени хронических заболеваний дыхательных путей, проблема курения представляется чрезвычайно актуальной.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в формировании которого участвует множество клеток, медиаторов, цитокинов и хемокинов. Их активация происходит под воздействием различных факторов внешней среды, в том числе табачного дыма (рис. 1). Влияние активного и пассивного курения на течение БА изучалось в многочисленных работах. Показано, что курение способствует заболеваемости БА и увеличивает тяжесть БА [1].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и колеблется в пределах 25–35% [2, 3]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных БА составляет от 22 до 43% [3, 4], общее число курящих пациентов достигает почти

50% всех взрослых пациентов с БА.

Механизм повреждающего действия табачного дыма на дыхательные пути

Табачный дым содержит две фракции: газообразную и корпускулярную, в состав которых входят основные ингредиенты, представленные в таблице [5].

Важной характеристикой частиц табачного дыма является их размер. Как оказалось, многие частицы имеют средний аэродинамический размер менее 1 мкм [6], а стало быть, могут достигать не только крупных и средних, но и мелких бронхов, внутренний диаметр которых ≤ 2 мм. Патологическое воздействие табачного дыма на дыхательные пути человека многообразно (рис. 2). Прежде всего, это токсическое действие аммиака, диоксида серы, диоксида азота, цианистого водорода и акролеина на эпителий бронхов с развитием окислительного стресса [7]. Кроме того, курение приводит к существенному снижению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация химических соединений и, в первую очередь, токсических веществ табачного дыма клетками Клара. Это нецилиарные эпителиальные клетки, которых особенно много в терминальных отделах дыхательных путей. В таких условиях кадмий и формальдегид оказывают выраженное токсическое действие на все клетки аппарата дыхания. Наконец, табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (интерлейкин 8 (ИЛ-8), интерлейкин 6 (ИЛ-6), лейкотриен V_4 , простагландин E_2 , эотаксин-1 и др.), способствует повышению проницаемости эпителия и увеличению количества нейтрофилов в слизистой бронхов. Все эти изменения приводят к формированию преимущественно нейтрофильного типа воспаления слизистой

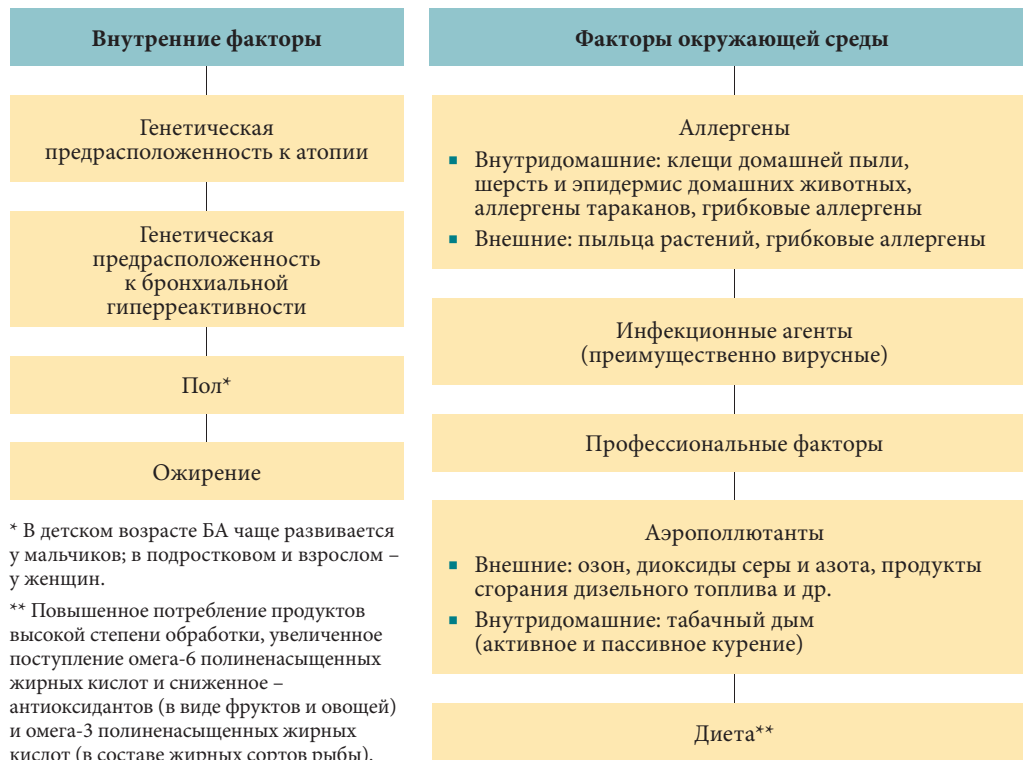


Рис. 1. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

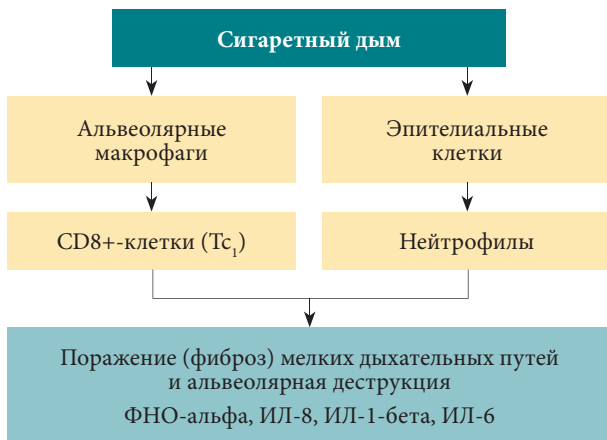
Таблица. Состав табачного дыма*

Газообразная фракция		Корпускулярная фракция	
Формальдегид, мг	146–657	Бензопирен, мкг	73–365
Нитрогеноксидаза, мг	117–4380	Никотин, мг	438–14600
Уретан, мг	73–255	N-нитрозоникотин, мг	1–27
Винилхлорид, мкг	7–117	Никель, мг	0–22
		Кадмий, мкг	584
		Полоний, пКи	219–7300

* Химический состав из расчета на 1 пачку сигарет.

оболочки дыхательных путей у курящих больных БА [8, 9]. Относительно недавнее клиническое исследование, включившее 147 больных БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов по сравнению с некурящими или бросившими курить больными БА [10]. При этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов БА. Кроме того, количество тучных клеток было больше, а число эозинофилов меньше в слизистой оболочке дыхательных

путей курящих больных по сравнению с некурящими пациентами, что было показано с помощью бронхиальной биопсии. Существуют исследования, доказывающие, что курение приводит к воспалительным изменениям и ремоделированию дыхательных путей независимо от наличия обструктивного синдрома, причем эти изменения развиваются как в центральных, так и в периферических бронхах [11, 12]. Таким образом, курение больных БА связано с индукцией воспаления (преимущественно нейтрофильного) в дыхательных путях



ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкины.

Рис. 2. Механизм повреждающего действия табачного дыма на дыхательные пути

(в основном в малых бронхах), развитием ремоделирования дыхательных путей (в том числе дистальных), формированием воздушных ловушек и гетерогенностью вентиляции легких [13, 14].

Курение и риск развития БА

Существует большая доказательная база исследований, в которых изучалось влияние курения женщины во время беременности на развитие БА у ребенка. Доказано, что курение беременных женщин приводит к снижению функции легких у детей и связано с заболеваниями, сопровождающимися свистящим дыханием у детей, как в первые годы жизни, так и после 16-летнего возраста [15–18]. У таких детей значимо выше частота развития БА и заболеваемость респираторными инфекционными болезнями. Курение матери во время беременности приводит к гиперпродукции иммуноглобулина класса E (IgE), стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и лимфопрлиферативный ответ у новорожденного [19]. Это влияние может быть обусловлено развитием окислительного стресса в дыхательных путях ребенка в результате пассивного курения в раннем постнатальном периоде [20]. Именно поэтому мерами первичной профилактики аллергических заболеваний у детей, име-

ющих высокий риск их развития, являются:

- предупреждение патологического течения беременности;
- сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 месяцев жизни;
- исключение влияния табачного дыма.

Курение – бесспорный фактор риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых. Крупное проспективное исследование, включавшее 2609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что дети и подростки с анамнезом курения 300 и более сигарет в год имели в 3,9 раза более высокий риск развития БА, чем некурявшие. Среди куривших подростков более высокий риск заболеть БА имели «неаллергики» по сравнению с детьми с аллергией. Было еще раз отмечено, что у регулярных курильщиц, имевших контакт с табачным дымом *in utero* и в раннем детстве (курящие матери), был самый высокий риск (отношение шансов (ОШ) 8,8, доверительный интервал (ДИ) 3,2–24,0) развития БА [21].

В популяционном исследовании R. Piragi и соавт. [22] изучили влияние активного курения в настоящем и в прошлом (бывшие курильщицы) на развитие БА у взрослых. Как оказалось, случаи заболевания БА у активных курильщиц встречались значимо чаще (ОШ 1,33, ДИ 1,00–1,77) по сравнению с лицами, никогда не курившими. Среди бывших курильщиц заболеваемость БА тоже была в 1,5 раза выше (ОШ 1,49, ДИ 1,12–1,97). Примечательно, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще более значимым: частота развития БА была в 2,43 и 2,38 раза выше у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу о том, что курение может быть причиной БА у взрослых, с особым риском развития у женщин.

Интересной представляется выявленная взаимосвязь между куре-

нием, в частности возрастом его начала, и разными фенотипами БА. Показано, что астма, развившаяся до начала курения, как правило, является атопической, а БА, начавшаяся после начала активного курения, чаще ассоциирована с низким показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [23].

Влияние курения на течение БА

Существует много исследований, бесспорно демонстрирующих, что курение ухудшает контроль БА. В исследовании отечественных авторов [24], проведенном среди подростков, показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (55% против 44,3% в среднем у подростков). У курящих подростков с БА достоверно чаще отмечены жалобы со стороны органов дыхания, повышенный уровень оксида углерода в выдыхаемом воздухе и котинина в моче. Курящие больные БА имеют приблизительно в 2 раза выше риск развития эпизодов неконтролируемой БА и обострений по сравнению с некурящими пациентами [5, 25, 26]. Исследование, проведенное в США в 2007 г. с помощью телефонного опроса 11 962 больных БА, выявило, что в течение последних 30 дней у курящих больных была выше частота приступов БА (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,4) и ночных симптомов БА (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,4–2,7) по сравнению с некурящими больными [27]. Как известно, у больных с ночными симптомами БА выявляются нарушения функции малых дыхательных путей: повышено периферическое сопротивление и увеличена инфильтрация воспалительными клетками стенки дистальных бронхов [28–30]. Выраженное воспаление в малых бронхах, способствующее их раннему закрытию во время выдоха и формированию воздушных ловушек, может служить объяснением появления ночных симптомов БА у курящих пациентов. Курение приводит к большему нарушению и потере функции

легких у больных БА, чем у некурящих пациентов [31].

Не только активное, но и пассивное курение отрицательно влияет на течение БА. При пассивном курении выделяют основной поток табачного дыма, выдыхаемого курильщиком, который составляет 15% от общей экспозиции, и боковую струю дыма, выделяемую горячей сигаретой, которая составляет 85% экспозиции табачного дыма [32, 33]. Важно, что частицы боковой струи табачного дыма составляют одну десятую размера частиц, выдыхаемых курящим, а значит, могут достигать дистальных дыхательных путей пассивного курильщика, то есть даже при невольном, пассивном, курении возможно поражение мелких бронхов.

Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации [34]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи [35, 36]. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю БА и сокращению частоты визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [37].

В исследовании S.K. Jindal и соавт. [38] проведено сравнение течения БА у 100 взрослых больных, имеющих частый контакт с табачным дымом вследствие пассивного курения, и 100 пациентов, не имеющих такой экспозиции. Оказалось, что частота экстренных обращений за медицинской помощью, обострений БА, потребность в глюкокортикостероидах (ГКС) и число пропущенных рабочих дней были статистически значимо ($p < 0,01$) выше у пассивных курильщиков, страдающих БА.

Существуют противоречивые данные о влиянии курения на риск развития угрожающих жизни и смертельных обострений БА, однако 6-летний уровень смертности в результате тяжелого обост-

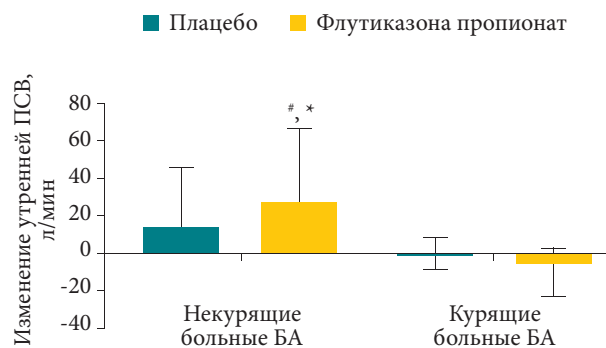
рения БА оказался выше среди курящих пациентов по сравнению с некурящими (ОШ 3,6, 95% ДИ 2,0–6,2) [39].

Таким образом, активное и пассивное курение существенно ухудшает контроль БА, увеличивает риск обострений и нарушает функцию легких, способствуя ее снижению с течением времени.

Влияние курения на эффективность фармакотерапии БА

Основу длительной терапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), однако их эффективность существенно снижена у курящих пациентов. Впервые этот факт был отмечен в исследовании В. Pedersen в 1996 г. [40]. В этом исследовании изучали влияние низкой и высокой дозы будесонида или перорального теофиллина на легочную функцию, бронхиальную гиперреактивность (БГР) и воспалительные маркеры крови у 85 пациентов с БА. Последующий анализ, сравнивший эти показатели у курящих и некурящих больных, показал, что терапия будесонидом и в низкой, и в высокой дозах на протяжении 9 месяцев не привела к улучшению $ОФВ_1$, БГР, уменьшению содержания эозинофилов и эозинофильного катионного белка в крови у курящих пациентов с БА. Последующие исследования подтвердили это явление. G.W. Chalmers и соавт. [41] в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучили эффективность высокой дозы флутиказона пропионата (ФП) (500 мкг дважды в день) или плацебо на протяжении 10 недель у пациентов с легкой БА. Некурящие пациенты продемонстрировали статистически значимое увеличение утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) в ответ на терапию ФП по сравнению с плацебо и курящими больными, получавшими ФП и плацебо (рис. 3) [41]. У курящих больных не отмечено никаких изменений в функциональных по-

казателях, уровне БГР и эозинофилии мокроты. Однако в другом клиническом исследовании высокие дозы ФП оказались эффективны у больных среднетяжелой и тяжелой БА, независимо от статуса курения [42]. Обратимость обструкции бронхов, наравне



* $p = 0,016$ – в сравнении с некурящими больными БА после плацебо.

* $p = 0,001$ – в сравнении с курящими больными БА после терапии флутиказона пропионатом.

Рис. 3. Вариабельность ответа на ИГКС (изменения утренней ПСВ) у некурящих больных БА и курильщиков

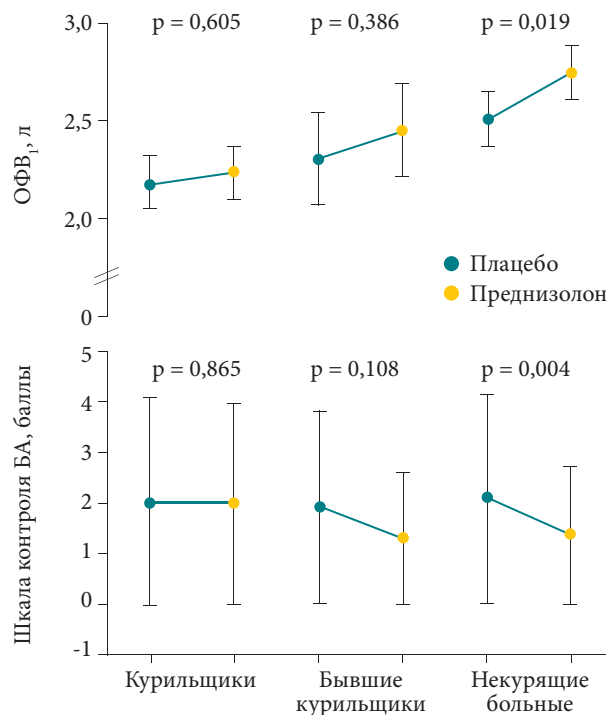


Рис. 4. Курение нарушает ответ на системные ГКС у пациентов с БА: изменен в ответ на 14-дневную терапию преднизолоном 40 мг/сут per os, по сравнению с плацебо

с эозинофилией крови и мокроты, являлись предикторами высокой эффективности ФП в этом исследовании.

Вместе с тем даже применение высокой дозы пероральных ГКС (40 мг преднизолона) в течение 14 дней у курящих пациентов с БА не приводит к увеличению ОФВ₁, что было показано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [43]. Как видно из рисунка 4, у курящих пациентов с БА, равно как и у бывших курильщиков, не улучшались функция легких и показатели контроля БА в ответ на короткий курс перорального приема высокой дозы преднизолона, в отличие от некурящих пациентов, что свидетельствует о формировании кортико-стероидной резистентности у этих пациентов [43].

Противовоспалительное действие ГКС опосредовано активацией цитоплазматических глюкокортикоидных рецепторов (ГКР), действующих как лиганд-активированные факторы транскрипции, которые транслоцируются в ядро, где подавляют или стимулируют глюкокортикоидные гены-мишени. Существуют две изоформы ГКР. ГКР-альфа действуют, непосредственно связываясь с ДНК (трансактивация), или путем взаимодействия с провоспалительными факторами транскрипции (транспрессия). ГКР-бета, которые не связывают лиганд, в основном расположены в ядре и не могут трансактивировать глюкокортикоидчувствительные гены. Потенциальные пути и механизмы стероидной резистентности у курящих паци-

ентов с БА (схематично представлены на рисунке 5) заключаются, по мнению N.C. Thomson и соавт. [9], в следующем:

1. Происходит гиперсекреция слизи в дыхательных путях, нарушающая связывание ГКС с ГКР.
 2. Курение снижает экспрессию бета-2-адренергических рецепторов, а также их связь с лигандом, что за счет взаимосвязи ГКС и бета-2-адренергических рецепторов может приводить к снижению функции и ядерной транслокации ГКР.
 3. Изменяется фенотип воспаления дыхательных путей, например, происходит увеличение числа нейтрофилов и CD8+ лимфоцитов в дыхательных путях и уменьшение числа эозинофилов.
 4. Повышается уровень провоспалительных цитокинов и медиаторов, например, увеличивается уровень ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа, снижается продукция ИЛ-10, возрастает нитрозативный стресс.
 5. Наблюдается дисбаланс в экспрессии ГКР, например, сверхэкспрессия ГКР-бета и снижение экспрессии ГКР-альфа.
 6. Активируются провоспалительные факторы транскрипции, например, ядерный фактор каппа В, активирующий белок 1, фактор, активирующий передачу сигнала.
 7. Снижается активность деацетилазы гистонов и повышается активность митоген-активированной протеинкиназы р38 [9].
- Последний механизм, по-видимому, является наиболее важным, так как молекулярной основой торможения ГКС экспрессии воспалительных генов является активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции. Сигаретный дым и окислительный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагов курящих пациентов с БА. Это снижение активности деацетилазы делает ДНК доступной для факторов транс-

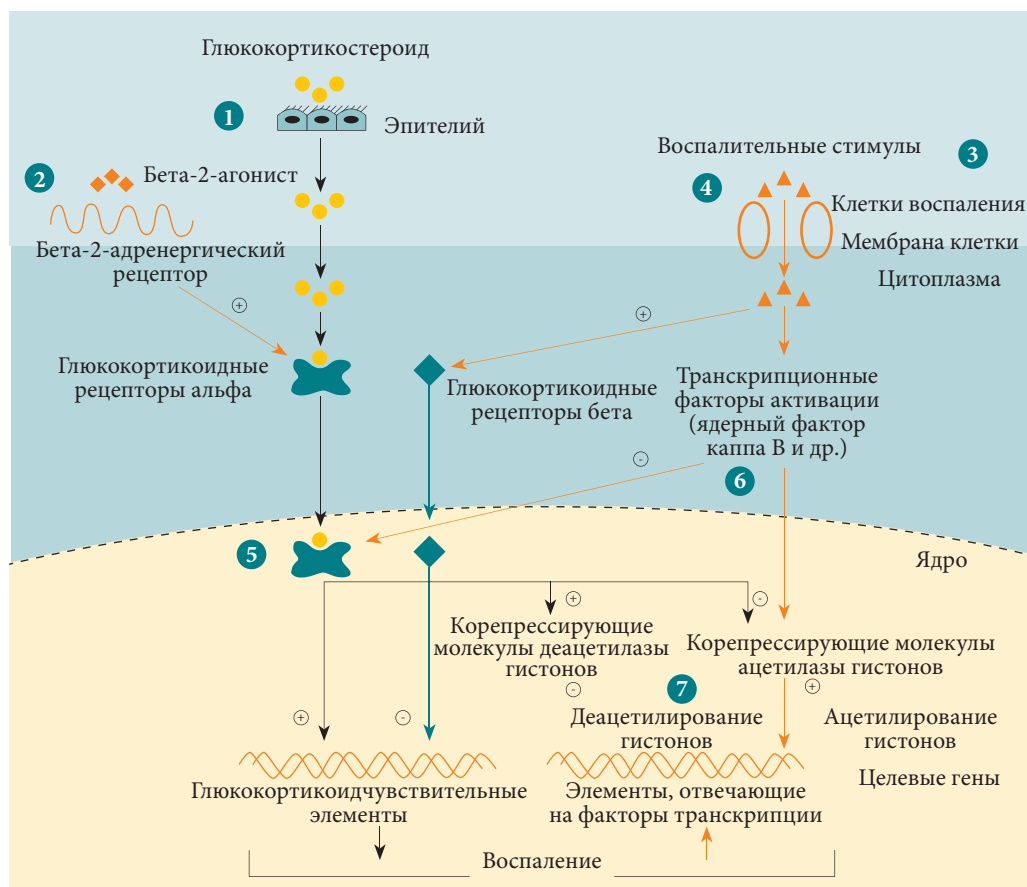


Рис. 5. Механизм противовоспалительной активности ГКС и возможные пути и механизмы развития стероидной резистентности у курящих пациентов с БА*

* Адаптировано по [9].

крипции, коррелирует с усилением индукции провоспалительных цитокинов и снижением ответа на ГКС *in vitro* [44, 45].

Возможные пути преодоления ГКС-резистентности у курящих пациентов с БА

Наиболее эффективным путем решения проблемы стероидной резистентности у курящих пациентов с БА является отказ от курения. В нескольких клинических исследованиях показано, что отказ от курения приводит к улучшению контроля БА, восстановлению эффективности ИГКС, уменьшению симптомов, увеличению функции легких в ответ на терапию ГКС, уменьшению БГР [46, 47]. На рисунке 6 представлена динамика функции ФП 1000 мкг/день у отказавшихся от курения и продолжающих курить больных БА.

Отказ от курения привел к значимому улучшению функции легких в ответ на ИГКС, что сопровождалось улучшением качества жизни у этих больных [47]. Увеличение дозы ИГКС позволяет преодолеть резистентность к ГКС у курящих больных БА, что было продемонстрировано в исследовании J.E. Tomlinson и соавт. (2005) [48]. Низкая доза беклометазона дипропионата (БДП, 400 мкг/день) эффективно увеличивала утреннюю ПСВ у некурящих пациентов, в отличие от курящих больных, у которых только повышение дозы БДП в 5 раз (2000 мкг/день) вызвало положительную динамику ПСВ (рис. 7). В это исследование были включены пациенты с легкой БА, поэтому закономерно, что некурящие больные ответили на низкую дозу ИГКС, и назначение высокой дозы БДП у них в конечном итоге оказало такое же влияние на ПСВ. Полученные результаты демонстрируют возможность преодоления резистентности к ИГКС у курильщиков с БА путем назначения высоких доз препарата, но в этом случае возникает высокий риск развития нежелательных эффектов [48].

Этого риска удается избежать при терапии комбинациями ИГКС и длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА), лечение которыми является еще одной стратегией преодоления кортикостероидной резистентности у курящих больных БА. Комбинация ИГКС и ДДБА положительно влияет на соотношение «эффективность/безопасность лечения», поскольку в два раза увеличивает клинический эффект ГКС без увеличения частоты нежелательных побочных явлений. Кроме того, ИГКС и ДДБА показали способность оказывать синергизм на клеточном уровне при воздействии на рецепторы. Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы бета-2-агонисты увеличивают ядерную транслокацию ГКР и непрямым путем оказывают влияние на них через активацию митоген-активированной протеинкиназы. ДДБА активируют неактивные ГКР, делая их более чувствительными для стероидзависимой активации. ИГКС, в свою очередь, повышают экспрессию гена бета-2-адренорецептора, тем самым активируя синтез этих рецепторов и увеличивая их экспрессию на клеточной мембране. ИГКС также препятствуют десенситизации бета-2-адренорецепторов.

В нашей стране зарегистрированы четыре оригинальных препарата ИГКС и ДДБА, являющиеся фиксированными комбинациями: флутиказона пропионат/салметерол (ФП/Сал), будесонид/формотерол (Буд/Ф), беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/Ф), мометазона фураат/формотерол (МФ/Ф) и одна свободная комбинация Буд и Ф. Все эти препараты обладают доказанной эффективностью в лечении разных фенотипов БА, но, к сожалению, в настоящее время существуют очень скромные данные об эффективности комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА у курящих пациентов с БА. Исследования,

■ Исходный уровень ■ Через 1 месяц терапии ФП ■ Через 2 месяца терапии ФП ■ Через 3 месяца терапии ФП

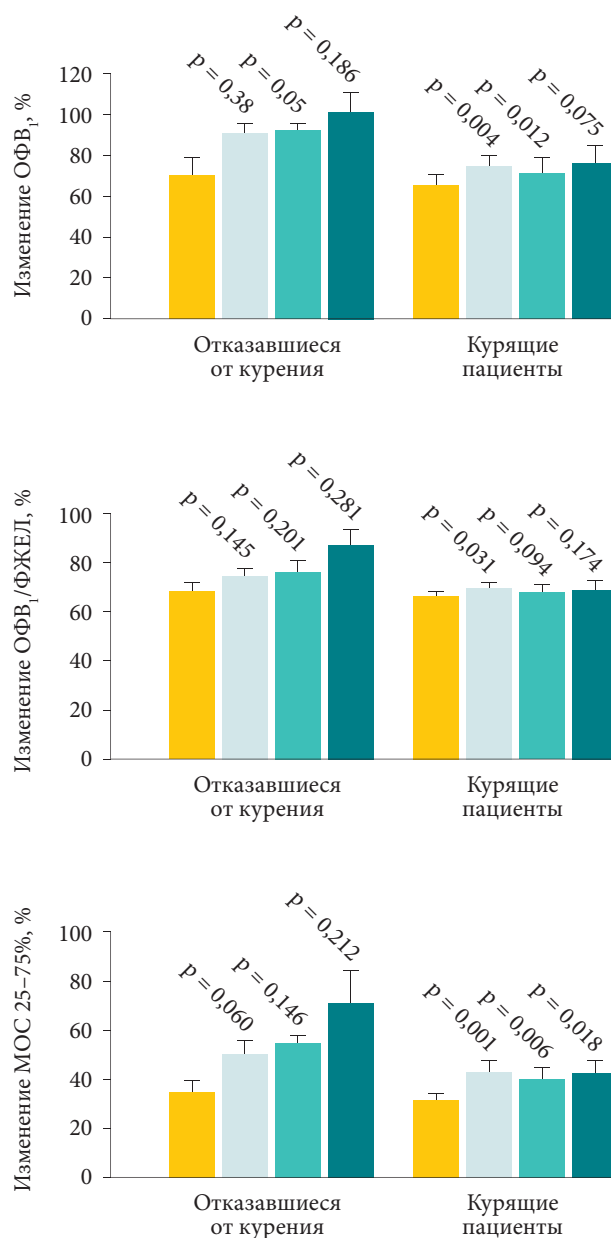
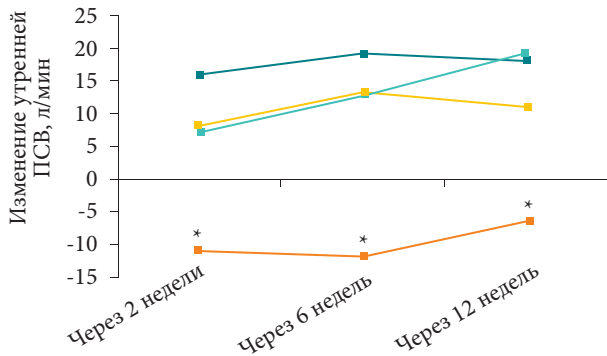


Рис. 6. Динамика изменения функции легких в результате терапии ФП 1000 мкг/день у отказавшихся от курения больных БА и продолжающих курить

проводившиеся в реальной клинической практике, в которых оценивалась эффективность трех фиксированных комбинаций ФП/Сал (Серегид), Буд/Ф (Симбикорт) и БДП/Ф (Фостер) у взрослых больных БА, закономерно включали популяцию курящих паци-

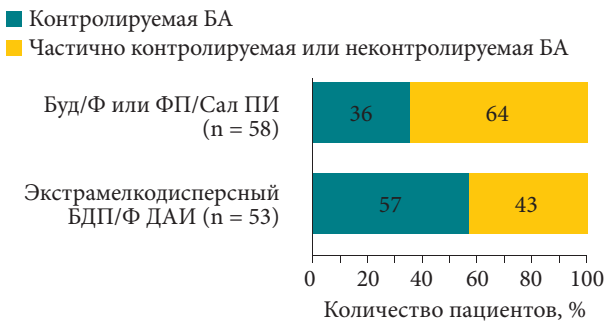
- Некурящие больные, получавшие 400 мкг БДП
- Некурящие больные, получавшие 2000 мкг БДП
- Курящие больные, получавшие 2000 мкг БДП
- Курящие больные, получавшие 400 мкг БДП



Динамика утренней ПСВ дана в сравнении с исходным значением.

* $p < 0,01$.

Рис. 7. Разница между курящими и некурящими пациентами с БА в отношении изменения утренней ПСВ в ответ на низкие и высокие дозы ИГКС



$p = 0,031$ при сравнении БДП/Ф (ДАИ) с Буд/Ф или ФП/Сал (ПИ).

Рис. 8. Пропорция пациентов с разным уровнем контроля БА в зависимости от терапии различными фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА

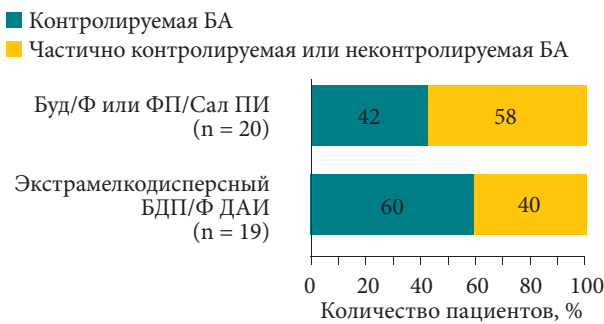


Рис. 9. Сравнительная эффективность контроля БА у курящих пациентов при лечении фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА

ентов. Как показали результаты исследования V. Müller и соавт. [49], пациенты, получавшие терапию БДП/Ф при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), достоверно чаще имели контролируемую БА по сравнению с больными, лечившимися Буд/Ф или ФП/Сал, доставляемыми с помощью порошковых ингаляторов (ПИ) (57% против 36% соответственно, $p = 0,031$) (рис. 8) [49].

Доля курящих пациентов, включенных в данное исследование, составила 35%, а индекс курения у них – $19 \pm 3,6$ пачек/лет. Уровень контроля у курящих больных БА был примерно таким же, как у некурящих пациентов, но пропорция больных с неконтролируемой БА была среди курильщиков выше (23,1% против 11,0%, $p < 0,05$). Как видно из рисунка 9, терапия БДП/Ф приводила к лучшему контролю БА у курящих пациентов по сравнению с другими комбинациями [49].

Ключевое различие между представленными фиксированными комбинациями заключается в размере частиц. БДП/Ф (препарат Фостер) является единственным на сегодняшний день экстремелкодисперсным комбинированным препаратом. Средний аэродинамический диаметр частиц ИГКС и ДДБА в нем составляет около 1,5 мкм, что позволяет им равномерно распределяться не только в проксимальных, но и в дистальных дыхательных путях и оказывать противовоспалительное и бронхолитическое действие на всем протяжении нижних дыхательных путей. В свою очередь, это проявляется большей клинической эффективностью в сравнении с неэкстремелкодисперсными фиксированными комбинациями, к которым относятся все остальные комбинированные препараты. Это свойство БДП/Ф (Фостер) имеет особое значение при активном и пассивном курении пациентов, когда поражение мелких бронхов может иметь существенное значение в нарушении функции легких и может

препятствовать достижению контроля БА.

Косвенным доказательством этого положения служит недавно проведенное в Бельгии в условиях реальной клинической практики многоцентровое открытое исследование эффективности БДП/Ф (Фостер) у взрослых больных БА [50]. В это исследование было включено 619 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. Эффективность лечения оценивалась у 568 больных, имевших исходные результаты АСQ6-теста (Asthma Control Questionnaire – Опросник для определения уровня контроля астмы, состоящий из 6 вопросов). 445 пациентов не курили, а 123 являлись активными курильщиками или бывшими курильщиками (но прекратившими курить менее года назад). В данное исследование включались пациенты, которые не достигли контроля БА на монотерапии ИГКС или комбинированной терапии ИГКС/ДДБА, причем решение назначить пациентам экстремелкодисперсную фиксированную комбинацию БДП/Ф врач принимал независимо от включения пациента в исследование. Критериями эффективности терапии БДП/Ф являлись функциональные показатели ($ОФВ_1$ и ПСВ) и оценка контроля БА по критериям GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) и по опросникам АСQ6 (6 вопросов) и АСQ7 (6 вопросов + результаты измерения $ОФВ_1$ или ПСВ). Преимуществом этого исследования являлась длительность наблюдения. После включения пациентов в исследование и оценки исходного уровня контроля БА следующий визит с оценкой текущего контроля проводился через 2–8 месяцев (в среднем через 168 дней), а заключительный, третий, визит – через 8–14 месяцев (в среднем через 358 дней) терапии. Как показала оценка исходного уровня, курящие пациенты имели тенденцию к более низким показателям $ОФВ_1$ и ПСВ

ФОСТЕР

Беклометазон + Формотерол, 100+6 мкг; 120 доз



Фостер позволяет лучше контролировать бронхиальную астму по сравнению с монотерапией ИГКС,[#] а также с комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия*



Инновационные решения в пульмонологии от ООО «Къези Фармасьютикалс» в сотрудничестве с ОАО «Фармстандарт»



* ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

[#] Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler // *Respir. Med.* 2009. V. 103. № 1. P. 41–49.

Barnes P.J., Nicolini G., Bizzi A., Spinola M., Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal // *Allergy Asthma Proc.* 2012 Mar-Apr;33(2):140-4.

Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results // *Respiratory Medicine*, 2012. V. 106. P. 205–214.

 **Chiesi**

People and ideas for innovation in healthcare

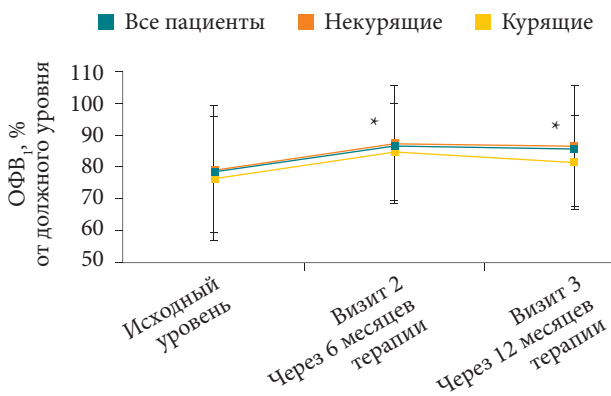
ООО «Къези Фармасьютикалс»

Тел.: (495) 967-12-12, Факс: (495) 967-12-11

www.chiesi.ru

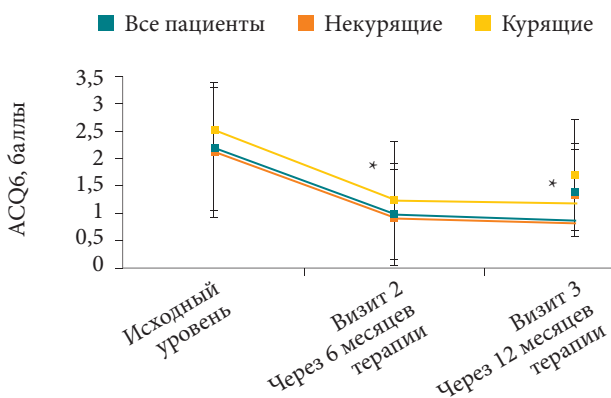
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЛСР-000876/09



* $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем у всех пациентов, у некурящих и курящих больных.

Рис. 10. Динамика $ОФВ_1$ в процессе терапии экстрамелкодисперсным БДП/Ф (Фостером) у больных среднетяжелой и тяжелой БА



* $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем у всех пациентов, у некурящих и курящих больных.

Рис. 11. Улучшение уровня контроля БА, оцениваемого по ACQ6, у больных в процессе терапии экстрамелкодисперсным БДП/Ф (Фостером)

по сравнению с некурящими больными ($p > 0,05$) и достоверно более низкий уровень контроля БА, оцениваемый по ACQ6 ($p < 0,0001$), по ACQ7 ($p = 0,002$) и по GINA ($p = 0,021$). В результате лечения экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией БДП/Ф у всех пациентов, независимо от статуса курения, произошло значимое улучшение функции легких, оцениваемой по $ОФВ_1$ (рис. 10) и ПСВ [50]. Контроль БА по ACQ6 и ACQ7 улучшился у всех пациентов в среднем на 1,22 и 1,16 балла ($p < 0,0001$) ко второму визиту

и на 1,32 и 1,17 балла ($p < 0,0001$) к третьему визиту соответственно (рис. 11) [50]. Очень важно, что средняя суточная доза ИГКС (в пересчете на экстрамелкодисперсный БДП) при этом снизилась у больных с 489 ± 192 мкг БДП до 273 ± 122 мкг ко второму визиту и до 265 ± 125 мкг к третьему визиту.

Таким образом, лечение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией БДП/Ф (Фостером) у курящих и недавно прекративших курить пациентов с БА было не менее эффективным, чем у некурящих больных. Это может быть обусловлено оптимальным распределением препарата в малых дыхательных путях, выраженным бронхолитическим и противовоспалительным эффектами в зоне распределения препарата, уменьшением воздушных ловушек и, соответственно, улучшением функции легких и контроля БА.

Назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с ИГКС или, в случае легкой БА, в качестве монотерапии может быть полезно у курящих пациентов с БА. В 8-недельном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном изучалось влияние низкой дозы ИГКС (160 мкг БДП дважды в день) или монтелукаста (10 мг однократно вечером) на клинико-функциональные параметры ($ОФВ_1$ и ПСВ) и маркеры воспаления (БГР и эозинофилы индуцированной мокроты) у курящих и некурящих пациентов с персистирующей БА. Курящие больные имели лучший функциональный ответ на терапию монтелукастом. Увеличение утренней ПСВ у них было значительно выше по сравнению с таковым в ответ на БДП, а прирост $ОФВ_1$ был одинаков. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов может иметь приоритет у этой группы больных как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА у курящих подростков, так и в качестве аддитивной (добавочной) терапии, усиливающей эффекты ИГКС

у курящих пациентов со среднетяжелой персистирующей БА [51]. Еще одной возможностью преодоления резистентности к ГКС у курящих пациентов может быть назначение низких доз теофиллина. Теофиллин вызывает шестикратное увеличение активности деацетилазы гистонов альвеолярных макрофагов, полученных от больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), и значительно усиливает супрессивную активность дексаметазона в отношении ИЛ-8 [52]. Таким образом, теофиллин может способствовать восстановлению нарушенной стероидной чувствительности у курящих пациентов с ХОБЛ и БА.

Заключение

Распространенность курения среди лиц, страдающих бронхиальной астмой, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35%. Как активное, так и пассивное курение способствует развитию БА, увеличивает ее тяжесть и риск обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию. Курящие пациенты с БА не отвечают или имеют сниженный ответ на ГКС. В настоящее время существует несколько путей преодоления кортикостероидной резистентности у курящих больных БА. Наиболее радикальным является отказ от курения, стимулировать к которому необходимо каждого курящего пациента. Назначение комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА является эффективной стратегией преодоления кортикостероидной резистентности, причем наиболее оправданно назначение курящим больным БА экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф. Дополнительные возможности по преодолению кортикостероидной резистентности представляет назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (в комбинации с ИГКС или в монотерапии) или низких доз теофиллина. ☼



Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012.
2. Peters J.M., Avol E., Navidi W. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 3. P. 760–767.
3. Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P. et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15. № 3. P. 470–477.
4. Althuis M.D., Sexton M., Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics // *J. Asthma.* 1999. Vol. 36. № 3. P. 257–264.
5. Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Назорнов Ю.С. и др. Бронхиальная астма и табакокурение // *Пульмонология.* 2011. № 12. С. 261–289.
6. McCusker K.T., Hiller F.C., Mazumder M.K. et al. Effects of contemporary filters on cigarette smoke // *Chest.* 1981. Vol. 80. № 1. Suppl. P. 80–81.
7. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // *Пульмонология.* 2006. № 5. С. 122–126.
8. Chalmers G.W., MacLeod K.J., Thomson L. et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma // *Chest.* 2001. Vol. 120. № 6. P. 1917–1922.
9. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24. № 5. P. 822–833.
10. Broekema M., ten Hacken N.H., Volbeda F. et al. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 180. № 12. P. 1170–1178.
11. Kuschner W.G., D'Alessandro A., Wong H. et al. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9. № 10. P. 1989–1994.
12. Niewoehner D.E., Kleinerman J., Rice D.B. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers // *N. Engl. J. Med.* 1974. Vol. 291. № 15. P. 755–758.
13. Stănescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up // *Chest.* 1998. Vol. 114. № 2. P. 416–425.
14. Contoli M., Kraft M., Hamid Q. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol. 42. № 8. P. 1150–1160.
15. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 3. P. 133–138.
16. Strachan D.P., Cook D.G. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies // *Thorax.* 1998. Vol. 53. № 3. P. 204–212.
17. Kurukulaaratchy R.J., Waterhouse L., Matthews S.M. et al. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? // *Acta Paediatr.* 2005. Vol. 94. № 5. P. 553–558.
18. Lannerö E., Wickman M., Pershagen G. et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE) // *Respir. Res.* 2006. Vol. 7. P. 3.
19. Magnusson C.G. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986. Vol. 78. № 5. Pt. 1. P. 898–904.
20. Ayçicek A., Erel O., Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking // *Eur. J. Pediatr.* 2005. Vol. 164. № 12. P. 775–778.
21. Gilliland F.D., Islam T., Berhane K. et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174. № 10. P. 1094–1100.
22. Piipari R., Jaakkola J.J., Jaakkola N. et al. Smoking and asthma in adults // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24. № 5. P. 734–739.
23. Raheerison C., Baldi I., Tunon-De-Lara J.M. et al. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003. Vol. 7. № 1. P. 84–92.
24. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков // *Бюллетень сибирской медицины.* 2012. № 3. С. 108–115.
25. Schatz M., Zeiger R.S., Vollmer W.M. et al. Determinants of future long-term asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. № 5. P. 1048–1053.
26. McCoy K., Shade D.M., Irvin C.G. et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. № 6. P. 1226–1233.
27. Strine T.W., Balluz L.S., Ford E.S. The associations between smoking, physical inactivity, obesity, and asthma severity in the general US population // *J. Asthma.* 2007. Vol. 44. № 8. P. 651–658.
28. Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. № 7. P. 1551–1556.
29. Martin R.J., Cicutto L.C., Smith H.R. et al. Airways inflammation in nocturnal asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol. 143. № 2. P. 351–357.
30. Kraft M., Martin R.J., Wilson S. et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 1. P. 228–234.
31. Lange P., Parner J., Vestbo J. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 17. P. 1194–1200.
32. Reardon J.Z. Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects // *Clin. Chest Med.* 2007. Vol. 28. № 3. P. 559–573, vi.
33. Chan-Yeung M., Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke // *Respirology.* 2003. Vol. 8. № 2. P. 131–139.
34. LeSon S., Gershwin M.E. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I. Observations in children // *J. Asthma.* 1995. Vol. 32. № 4. P. 285–294.

35. Mannino D.M., Homa D.M., Redd S.C. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Chest*. 2002. Vol. 122. № 2. P. 409–415.
36. Schwartz J., Timonen K.L., Pekkanen J. Respiratory effects of environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 3. Pt. 1. P. 802–806.
37. Gerald L.B., Gerald J.K., Gibson L. et al. Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children // *Chest*. 2009. Vol. 135. № 4. P. 911–916.
38. Jindal S.K., Gupta D., Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke // *Chest*. 1994. Vol. 106. № 3. P. 746–749.
39. Marquette C.H., Saulnier F., Leroy O. et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146. № 1. P. 76–81.
40. Pedersen B., Dahl R., Karlström R. et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. № 5. P. 1519–1529.
41. 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.
42. Jang A.S., Lee J.H., Park S.W. et al. Factors influencing the responsiveness to inhaled glucocorticoids of patients with moderate-to-severe asthma // *Chest*. 2005. Vol. 128. № 3. P. 1140–1145.
43. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 168. № 11. P. 1308–1311.
44. Ito K., Caramori G., Lim S. et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. № 3. P. 392–396.
45. Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9410. P. 731–733.
46. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174. № 2. P. 127–133.
47. Jang A.S., Park S.W., Kim D.J. et al. Effects of smoking cessation on airflow obstruction and quality of life in asthmatic smokers // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010. Vol. 2. № 4. P. 254–259.
48. Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R. et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma // *Thorax*. 2005. Vol. 60. № 4. P. 282–287.
49. Müller V., Gálffy G., Eszes N. et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation // *BMC Pulm. Med.* 2011. Vol. 11. P. 40–45.
50. Brusselle G., Peché R., Van den Brande P. et al. Real-life effectiveness of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol in adults with persistent asthma according to smoking status // *Respir. Med.* 2012. Vol. 106. № 6. P. 811–819.
51. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. № 8. P. 783–790.
52. Cosio B.G., Tsaprouni L., Ito K. et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 200. № 5. P. 689–695.

Asthma and smoking

N.M. Nenasheva

State Budget Educational Institution for Supplementary Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education'

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

The proportion of smokers among asthmatics is 25–35% which is equivalent to the smoking rate in the population. Active and passive tobacco smoking is associated with the increased risk of asthma, higher exacerbation rate, accelerated disease progression, uncontrolled asthma, and corticosteroid insensitivity. Smoking cessation and inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist combination therapy are effective ways for reducing of steroid resistance. Using of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fixed combination inhaler (Foster) is justified in smoking asthmatics due to optimal distribution of the drug in the small airways, marked bronchodilatory and anti-inflammatory action, reducing of air-trapping, improved lung function and asthma control. Antileukotrienes (alone, or in combination with inhaled corticosteroids) and low-dose theophylline may be used as add-on therapy.

Key words: asthma, tobacco smoking, asthma control, corticosteroids, beclomethasone dipropionate, formoterol, fixed combination



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной научно-практической конференции с международным участием

V ПЛУЖНИКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Общие вопросы диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

КОНФЕРЕНЦИЯ СОСТОИТСЯ

11-12 СЕНТЯБРЯ 2013 Г. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Место проведения - гостиница «Санкт-Петербург»
(Пироговская наб., д. 5/2)

Участие в качестве слушателя бесплатное!

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Конференция проходит под эгидой Международной Академии Оториноларингологии-Хирургии Головы и Шеи (IAO-HNS)

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Современные методы диагностики и терапии заболеваний ЛОР-органов
- Хирургические методы лечения заболеваний и повреждений головы и шеи
- Осложнения после хирургических вмешательств
- Хронические заболевания ЛОР-органов
- Детская оториноларингология
- Вопросы профилактики
- Онкология ЛОР-органов
- Аллергология и иммунология в оториноларингологии



Технический комитет: МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург

Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57

www.congress-ph.ru, e-mail: ph@peterlink.ru

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
кафедра клинической
аллергологии

Эффективность антигистаминных препаратов второго поколения в терапии респираторных аллергических заболеваний

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

Гистамин играет значительную роль в патогенезе аллергического ринита и бронхиальной астмы, поэтому применение антигистаминных препаратов 2-го поколения является стратегией первого выбора в фармакотерапии аллергического ринита. Эбастин – классический представитель 2-го поколения антигистаминных препаратов с высоким терапевтическим индексом. Новая форма эбастина – лиофилизированная таблетка, которая рассасывается в полости рта без воды, – характеризуется быстрым наступлением эффекта, удобством и простотой применения, что повышает приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: *аллергический ринит, бронхиальная астма, антигистаминные препараты 2-го поколения, эбастин, лиофилизированная форма эбастина*

Введение

В настоящее время распространенность аллергических заболеваний приобрела характер пандемии. Только в Европе около 150 млн человек имеют тот или иной вид аллергии. Приблизительно 30% европейцев больны аллергическим ринитом (АР) и конъюнктивитом,

20% имеют бронхиальную астму (БА), 15% страдают кожными аллергическими заболеваниями [1]. При этом от 15 до 20% больных аллергическими заболеваниями имеют высокий риск тяжелых угрожающих жизни обострений. По данным Европейской академии аллергологии и клинической

иммунологии (EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology), через 15–20 лет половина населения Европы будет страдать от того или иного вида аллергии.

Существует несколько гипотез, объясняющих рост распространенности аллергических заболеваний: экологическая, гигиеническая, генетическая. Суть наиболее распространенной, гигиенической, гипотезы заключается в том, что контакт с бактериальными агентами, наблюдающийся в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют Th₁-иммунный ответ. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран привели к сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации в сторону Th₂-иммунного ответа, который определяет развитие аллергических реакций.



Аллергический ринит и бронхиальная астма – наиболее часто встречающиеся респираторные аллергические заболевания. Между ними установлена тесная взаимосвязь. Аллергический ринит не относится к числу тяжелых заболеваний, однако он является причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, ограничений в обучении и профессиональной деятельности. В исследовании, проведенном ассоциациями пациентов с аллергическими заболеваниями различных европейских стран, более половины больных персистирующим АР и около 40% пациентов с интермиттирующим АР отметили существенное снижение качества жизни вследствие АР (рис. 1) [2]. Медицинская составляющая проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит. Конъюнктивит развивается у 81% пациентов с аллергией на пыльцу и у 58% пациентов с аллергией на аллергены клещей домашней пыли [3]. Распространенность АР у больных со средним экссудативным отитом варьирует от 24 до 89%, особенно часто АР является predisposing фактором развития острого и хронического среднего отита у детей [4].

Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы

На основании эпидемиологических и клинических наблюдений установлено существование тесной связи между АР и БА. Более 80% больных БА имеют АР, и 10–40% пациентов с АР страдают БА [5, 6]. Улучшение симптомов ринита сопровождается улучшением симптомов сопутствующей БА, и наоборот – ухудшение симптомов ринита ассоциировано с утяжелением и персистенцией астматических симптомов. Эта взаимосвязь обусловлена единством триггерных факторов АР и БА, особенно при атопической природе болезни. Повышенный риск развития БА

отмечается у пациентов со среднетяжелыми – тяжелыми персистирующими симптомами ринита и синусита. Многие больные АР имеют повышенную бронхиальную реактивность, что свидетельствует о том, что наличие АР является фактором риска развития БА. Пациенты, страдающие АР, имеют в несколько раз выше риск заболеть БА по сравнению со здоровыми лицами, и, как правило, АР предшествует формированию БА (у 32–49% больных) [7]. Существующая взаимосвязь «нос – легкие» в большой мере обуслов-

лена функциональной комплексностью этих органов. Нос и легкие являются анатомически тесно связанными органами, а патофизиологические механизмы, обуславливающие связь между АР и БА, заключаются в существовании нервно-рефлекторного механизма (назо-бронхиальный рефлекс) и единого аллергического воспаления в слизистой оболочке носа и бронхов. При этом одни и те же клетки (Т-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, эндотелиальные клетки) и одни и те же медиаторы (гиста-

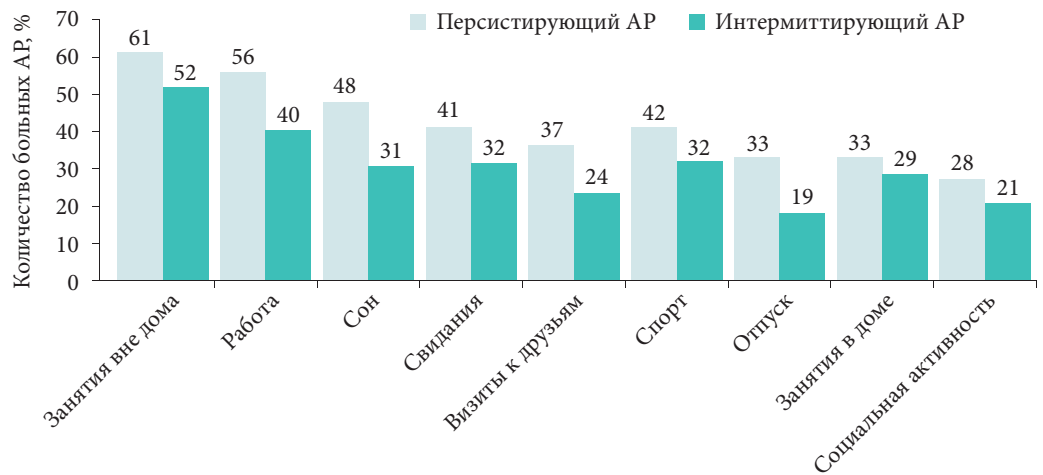


Рис. 1. Влияние аллергического ринита (АР) на различные аспекты жизни больных со среднетяжелым и тяжелым АР

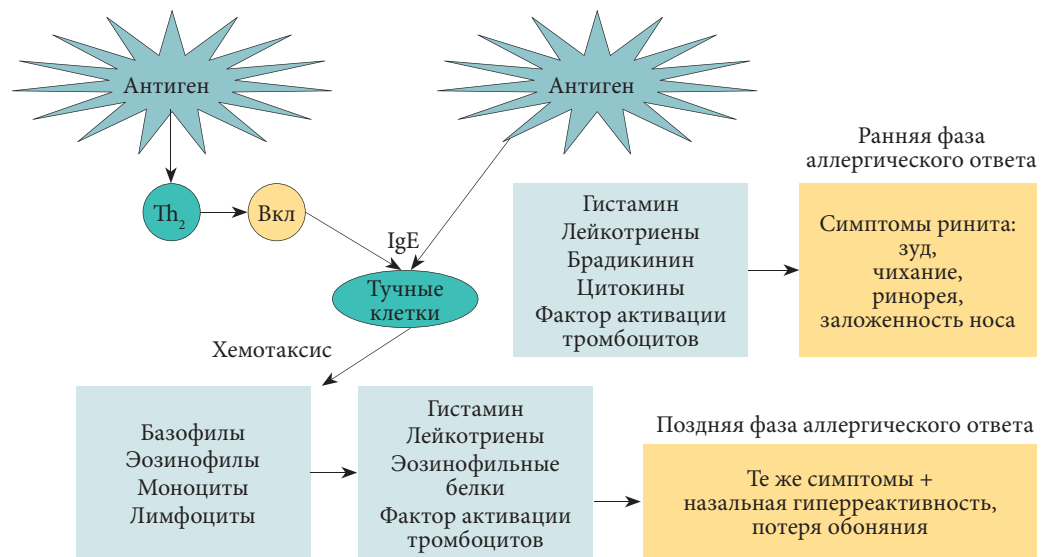


Рис. 2. Патогенез аллергического ринита



Таблица. Антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения (в скобках указано торговое название)

Седативные антигистаминные препараты (1-го поколения)	Неседативные антигистаминные препараты (2-го поколения)
<ul style="list-style-type: none"> ■ дифенгидрамин (Димедрол) ■ клемастин (Тавегил) ■ прометазин (Пипольфен) ■ мехитазин (Прималан) ■ хлоропирамин (Супрастин) ■ диметинден (Фенистил) ■ гидроксизин (Атаракс) ■ ципрогептадин (Перитол) ■ хифенадин (Фенкарол) ■ сехифенадин (Бикарфен) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ лоратадин (Кларитин) ■ цетиризин (Зиртек) ■ фексофенадин (Телфаст) ■ эбастин (Кестин) ■ акривастин (Семпрекс) ■ азеластин (Аллергодил) ■ олопатадин (Опатанол) ■ дезлоратадин (Эриус) ■ левоцетиризин (Ксизал) ■ рупатадин (Рупафин)

мин, цистеиниловые лейкотриены, Th₂-цитокины, хемокины и адгезионные молекулы) формируют это воспаление в слизистой оболочке носа и бронхов. На рисунке 2 представлен упрощенный механизм развития АР, в котором показана роль основных клеток и медиаторов, обуславливающих клинические проявления АР.

Таким образом, верхние и нижние дыхательные пути являются единым целым, вовлекающимся в воспалительный процесс, который может поддерживаться или усиливаться с помощью механизмов внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями.

Роль антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита и бронхиальной астмы

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о значимой роли гистамина в патогенезе АР и БА [8–10]. Уровень гистамина в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных аллергической БА коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции и бронхиальной гиперреактивности (БГР) [9], а в исследовании *in vitro* показана значимо более высокая концентрация гистамина в тучных клетках легочной ткани, полученных от пациентов с БА, по сравнению со здоровыми лицами [10]. Уровень гистамина

в назальном секрете больных АР коррелирует с выраженностью симптомов ринита в ответ на провокацию аллергеном амброзии [8]. Гистамин является основным медиатором, высвобождающимся из тучных клеток в результате специфического связывания аллергена с IgE-антителами на мембране этих клеток. Основные фармакологические эффекты гистамина проявляются повышением проницаемости сосудов, отеком, гиперсекрецией и спазмом гладкой мускулатуры. Известны четыре типа гистаминовых рецепторов – H₁, H₂, H₃, H₄, которые относятся к группе рецепторов, связанных с G-белком. Основные воспалительные эффекты гистамина обусловлены его связыванием с H₁-рецепторами, расположенными на нервных клетках, гладкомышечных и эндотелиальных клетках, гепатоцитах, нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах, в желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе и мочевом пузыре. H₁-рецепторы в центральной нервной системе определяют такие физиологические эффекты гистамина, как регуляция цикла «сон – бодрствование». Гистамин также влияет на когнитивные способности, болевой порог, чувство насыщения.

Среди препаратов для лечения аллергического ринита наиболее

широко используются пероральные антигистаминные средства. В цитированном выше исследовании, в котором изучали влияние АР на качество жизни больных, отмечено, что большинство пациентов (66%) применяют именно антигистаминные препараты для контроля симптомов АР [2]. Применение антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов блокирует эффекты гистамина и облегчает или полностью купирует проявления АР. Существуют две группы антигистаминных препаратов: 1-го поколения (седативные) и 2-го поколения (неседативные) (таблица). Использование антигистаминных препаратов 1-го поколения ограничивается их побочными эффектами: выраженным седативным действием, холинергическим, адренергическим эффектами, коротким периодом действия, быстрым развитием тахифилаксии.

Антигистаминные препараты 2-го поколения являются высокоселективными блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов. Противогистаминное действие этих препаратов проявляется быстро (в течение 1–2 часов) и длится до 12–24 часов. Применяются такие препараты однократно или максимум 2 раза в сутки.

Антигистаминные препараты 2-го поколения характеризуются незначительным седативным действием, которое, как правило, не отличается от эффекта плацебо, они также не влияют на холинергические и адренергические рецепторы. Эти препараты высокоэффективны в отношении купирования таких симптомов АР, как чихание, зуд, ринорея, и менее эффективны в отношении устранения заложенности носа и восстановления носового дыхания. При приеме *per os* антигистаминные препараты 2-го поколения эффективно влияют на сопутствующие проявления аллергии: симптомы конъюнктивита, атопического дерматита или крапивницы, облегчают течение БА. В экспериментальных исследованиях было показано,



что спектр фармакологической активности этих препаратов не ограничивается лишь связыванием с H_1 -гистаминовыми рецепторами, с которыми они взаимодействуют по принципу обратных агонистов, стабилизируя H_1 -рецептор в неактивном состоянии [11]. Антигистаминные препараты подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (фактора межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и Р-селектина) и некоторых цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ)). Все эти данные позволяют предполагать наличие у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта, опосредованного даун-регуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов – ядерного фактора каппа В (NF-κB) и активирующего протеина 1 (AP-1), отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул [12] (рис. 3).

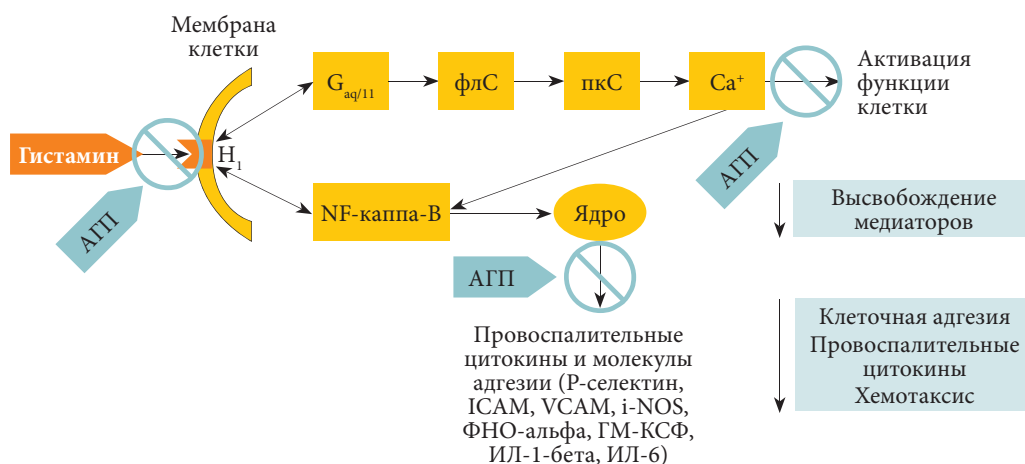
Согласно международным рекомендациям ARIA-2008 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative – Инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму») [13], оральные и топические антигистаминные препараты 2-го поколения следует назначать на любой ступени терапии АР, что обусловлено их клинической эффективностью и хорошим профилем безопасности, а также противовоспалительной активностью, продемонстрированной некоторыми молекулами антигистаминных препаратов [14]. Опыт применения антигистаминных препаратов 2-го поколения при АР позволил определить основные требования к этой группе фармакологических средств: высокая клиническая эффективность в отношении симптомов интермиттирующего и персистирующего АР; способность подавлять глазные симптомы; эффек-

тивность у детей и пожилых лиц; отсутствие тахифилаксии при длительном применении; отсутствие нежелательных побочных эффектов; улучшение качества жизни больных.

Одним из препаратов, наиболее полно удовлетворяющих этим требованиям, является эбастин (торговое название – Кестин®). Эбастин – антигистаминный препарат 2-го поколения, назначаемый один раз в день и показанный для лечения АР, крапивницы

и других аллергических заболеваний и состояний, обусловленных повышенным высвобождением гистамина. Основой эбастина является оксипиперидин, а фармакологически активен его метаболит каребастин.

Эбастин быстро абсорбируется при применении *per os*, и прием пищи не влияет на его фармакокинетику. Максимальная концентрация препарата в крови после приема 10 мг достигается через 2,6–4 часа. Недавно появилась



АГП – антигистаминный препарат, флС – фосфолипаза С, пкС – протеинкиназа С, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкин.

Рис. 3. Эффекты взаимодействия агониста (гистамин) и обратного агониста (антигистаминный препарат) с H_1 -рецептором

Легкий интермиттирующий аллергический ринит	Среднетяжелый – тяжелый интермиттирующий аллергический ринит	Легкий персистирующий аллергический ринит	Среднетяжелый – тяжелый персистирующий аллергический ринит
	Интраназальные глюкокортикостероиды		
Топические кромоны			
Оральные/топические неседативные антигистаминные препараты			
Антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов			
Топические деконгестанты (< 10 дней) или оральные			
Элиминация аллергенов/ирритантов			
Рассмотреть возможность аллергенспецифической иммунотерапии			

Рис. 4. Ступенчатая терапия аллергического ринита*

* Адаптировано по [13].

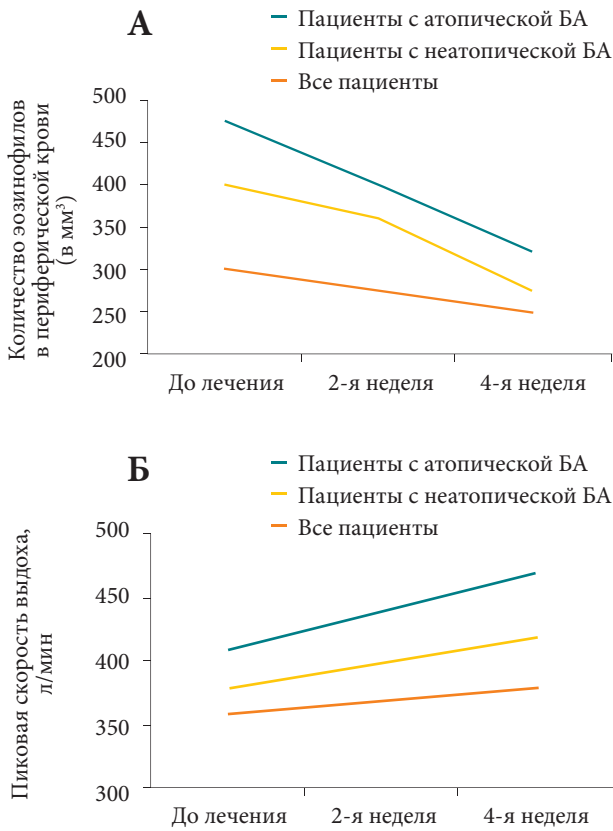


Рис. 5. Влияние эбастина на А: эозинофильное воспаление и Б: пиковую скорость выдоха у больных бронхиальной астмой (БА)*

* Адаптировано по [17].

новая форма эбастина – быстрорастворимая таблетка (содержащая 20 мг препарата), которая рассасывается в полости рта без воды. Особенности этой лекарственной формы эбастина будут рассмотрены ниже. Эритромицин и кетоконазол повышают концентрацию препарата в сыворотке крови, поэтому не следует назначать эти препараты совместно. 10 мг эбастина оказались столь же эффективны в отношении подавления кожной гистаминовой реакции, как и другие антигистаминные препараты 2-го поколения, включая лоратадин, цетиризин, фексофенадин и мизоластин [15]. Но эбастин разрешен к применению в дозе 20 мг, что закономерно обуславливает более высокую эффективность препарата в отношении подавления фармакологических эффек-

тов гистамина при сохранении хорошего профиля безопасности. Помимо способности связываться с H_1 -рецепторами было изучено влияние эбастина на другие медиаторы воспаления. Эбастин ингибирует анти-IgE-зависимое высвобождение простагландинов и лейкотриенов клетками назальных полипов, а также таких цитокинов, как ГМ-КСФ, фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-8 [16]. Эбастин также редуцирует высвобождение ГМ-КСФ в назальном секрете, уменьшает назальную эозинофилию, количество эозинофилов в крови и уровень эозинофильного катионного белка (eosinophil cationic protein, ECP) в плазме [16].

Влияние эбастина на воспаление в нижних дыхательных путях изучали Т. Horiguchi и соавт. [17] в открытом исследовании, в которое было включено 23 больных астмой (13 – с atopической БА и 10 – с неатопической БА), получавших 10 мг эбастина в течение 4 недель. Исследовали уровень сывороточного ECP, эозинофилы крови, а также функциональные параметры – пиковую скорость выдоха (ПСВ) и степень БГР до начала и после окончания исследования. В результате лечения эбастин у пациентов с atopической БА было отмечено значимое снижение уровня ECP (с 25 ± 3 до $16,3 \pm 2,4$ мг/л, $p < 0,0014$) и числа эозинофилов в периферической крови (с $468,2 \pm 44,4$ до $417,3 \pm 47,8$ мм³, $p < 0,0253$) (рис. 5а). ПСВ значительно повысилась у больных atopической БА (с $410,9 \pm 16,1$ до $440 \pm 19,1$ л/мин, $p < 0,0189$) (рис. 5б). У пациентов с неатопической БА эти изменения были незначительными. Не было отмечено влияния эбастина на степень БГР. В этом небольшом пилотном исследовании была показана способность эбастина в некоторой степени редуцировать эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях у больных БА, особенно при atopической БА, что нашло отражение в увеличении функции дыхания.

Антигистаминные препараты эффективны в лечении АР, однако их польза при БА дискуссионна. Недавний обзор эффективности антигистаминных препаратов 2-го поколения у больных АР и сопутствующей БА, включивший 14 клинических исследований, показал позитивное влияние неседативных антигистаминных препаратов на симптомы БА и качество жизни больных [18]. Тем не менее в настоящее время антигистаминные препараты не рекомендуются международными руководствами для лечения БА, и ни один препарат из этой группы не имеет таких показаний. Вместе с тем неседативные антигистаминные препараты являются неотъемлемой частью комбинированной терапии ринита и астмы, и возможность использования H_1 -антагонистов 2-го поколения при БА продолжает изучаться. Это обусловлено очевидной ролью гистамина в развитии воспаления и респираторных нарушений при БА. Кроме того, антигистаминные препараты 2-го поколения не обладают фармакологическими эффектами, ограничивающими их применение при сопутствующей БА, они не вызывают сухости слизистых оболочек и ухудшения отхождения вязкой мокроты. Напротив, как уже упоминалось выше, спектр их фармакологической активности не ограничивается лишь связыванием с H_1 -гистаминовыми рецепторами, они подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов, экспрессию адгезионных молекул и некоторых цитокинов, что может влиять на воспаление в нижних дыхательных путях при БА. Хорошо известно негативное влияние неконтролируемого АР на течение БА, поэтому закономерно, что улучшение симптомов АР с помощью антигистаминных препаратов 2-го поколения будет сопровождаться улучшением астматических проявлений. Эффективность эбастина при АР доказана многочисленными рандомизированными плацебоконт-



тролируемыми исследованиями у подростков и взрослых, причем в дозе 20 мг эбастин оказался значительно эффективнее 10 мг лоратадина в отношении контроля всех симптомов сезонного АР [19]. Большинство пациентов с круглогодичным АР оценили эффект эбастина как «хороший» или «очень хороший» [20–22]. Лечение эбастином персистирующего АР значительно улучшило симптомы и значальную проходимость, оцениваемую с помощью риноманометрии [23].

Эбастин – быстрорастворимая таблетка

Эта форма эбастина с самым быстрым началом действия среди антигистаминных средств 2-го поколения была создана путем лиофилизации. Фармакокинетическая биоэквивалентность между обычной таблетированной формой эбастина и лиофилизированной формой была продемонстрирована на здоровых добровольцах, у которых диапазон эквивалентности составил 0,8–1,25 [24]. Леофилизированная таблетка эбастина быстро растворяется в ротовой полости и не требует дополнительного употребления воды.

Данная форма была создана для удобства пациентов и повышения приверженности лечению, что было продемонстрировано в трех клинических исследованиях [25–27].

В исследовании, включившем 420 пациентов с АР (70% – с интермиттирующим АР и 24% – с персистирующим АР) из Германии, Италии и Мексики, оценили предпочтения пациентов в отношении разных форм эбастина [25].

По мнению пациентов, лиофилизированные таблетки были лучше обычных по вкусовым ощущениям и текстуре. В целом 83% больных предпочли лиофилизированные таблетки обычным таблеткам эбастина.

В другом исследовании 100 пациентов с АР попросили оценить время наступления эффекта лиофилизированной таблетки эбастина по сравнению с другими ранее принимавшимися антигистаминными препаратами [26]. 85% больных оценили наступление действия лиофилизированного эбастина как «быстрое» или «очень быстрое», и 77% пациентов отметили, что эффект данной формы эбастина наступает быстрее, чем других антигистаминных препаратов, принимавшихся ими ранее. 96% больных были «удовлетворены» или «очень удовлетворены» лечением лиофилизированным эбастинном, 98% хотели бы лечиться этой формой препарата снова. По мнению пациентов, лиофилизированная форма эбастина была значительно лучше ($p < 0,001$), чем обычные таблетки. В третьем международном многоцентровом наблюдательном исследовании оценивали удовлетворенность пациентов лечением лиофилизированными таблетками эбастина с помощью специального вопросника для оценки удовлетворенности лечением [27]. В исследование включили 461 пациента с интермиттирующим или персистирующим АР, которые получали лиофилизированные таблетки эбастина 20 мг в предыдущие два месяца. Общая оценка эффективности, побочных эффектов, удобства применения и общего удовлетворения лечением была высокой

Леофилизированные таблетки эбастина (20 мг) характеризуются быстрым наступлением эффекта, удобством и простотой применения, что повышает приверженность пациентов лечению. Эта форма препарата может быть особенно предпочтительна у больных, испытывающих трудности с глотанием, а также у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

для лиофилизированной таблетки эбастина. 79% больных отметили «быстрое» или «очень быстрое» наступление эффекта. 95% пациентов наблюдали «хорошую» или «очень хорошую» переносимость препарата. Существенное улучшение всех симптомов АР наблюдалось у всех пациентов. По сравнению с принимавшимися ранее антигистаминными препаратами 81% больных отметили более выраженную эффективность, 73% – лучшую переносимость, 79% – более быстрый эффект, 94% – более удобную форму лиофилизированной таблетки эбастина.

Таким образом, лиофилизированные таблетки эбастина (20 мг) характеризуются быстрым наступлением эффекта, удобством и простотой применения, что повышает приверженность пациентов лечению. Эта форма препарата может быть особенно предпочтительна у больных, испытывающих трудности с глотанием, а также у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. ☺

Литература

1. EAACI: European Declaration on Immunotherapy, 2011.
2. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 1–9.
3. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J. et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe // Allergy. 2007. Vol. 62. Suppl. 85. P. 17–25.
4. Lack G., Caulfield H., Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids // Pediatr. Allergy Immunol. 2011. Vol. 22. № 3. P. 258–266.
5. Bousquet J., Vignola A.M., Demoly P. Links between rhinitis



- and asthma // *Allergy*. 2003. Vol. 58. № 8. P. 691–706.
6. *Leynaert B., Neukirch C., Kony S. et al.* Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. № 1. P. 86–93.
 7. *Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al.* Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // *Lancet*. 2008. Vol. 372. № 9643. P. 1049–1057.
 8. *Georgitis J.W., Stone B.D., Gottschlich G.* Inflammatory cells and mediator release during ragweed challenge: correlation between histamine content in nasal secretions and appearance of inflammatory cells // *Ann. Allergy*. 1992. Vol. 68. № 5. P. 413–418.
 9. *Jarjour N.N., Calhoun W.J., Schwartz L.B. et al.* Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with increased airway obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol. 144. № 1. P. 83–87.
 10. *Casolaro V., Galeone D., Giacummo A. et al.* Human basophil/mast cell releasability. V. Functional comparisons of cells obtained from peripheral blood, lung parenchyma, and bronchoalveolar lavage in asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. Vol. 139. № 6. P. 1375–1382.
 11. *Leurs R., Church M.K., Taghialatela M.* H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin. Exp. Allergy*. 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
 12. *Holden N.S., Gong W., King E.M. et al.* Potentiation of NF-kappaB-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
 13. *Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
 14. *Simons F.E.* Advances in H1-antihistamines // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 21. P. 2203–2217.
 15. *Sastre J.* Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 89. P. 1–20.
 16. *Campbell A., Michel F.B., Bremard-Oury C. et al.* Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect // *Drugs*. 1996. Vol. 52. Suppl. 1. P. 15–19.
 17. *Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J. et al.* Effect of ebastine on serum eosinophil cationic protein levels in patients with bronchial asthma // *Clin. Drug Invest.* 1999. Vol. 17. № 6. P. 435–440.
 18. *Bachert C., Maspero J.* Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma // *J. Asthma*. 2011. Vol. 48. № 9. P. 965–973.
 19. *Ratner P., Falqués M., Chuecos F. et al.* Meta-analysis of the efficacy of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 138. № 4. P. 312–318.
 20. *Bousquet J., Gaudaño E.M., Palma Carlos A.G. et al.* A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group // *Allergy*. 1999. Vol. 54. № 6. P. 562–568.
 21. *Picado Vallés C., Cadahia García A., Cisteró Bahima A. et al.* Ebastine in perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy*. 1991. Vol. 67. № 6. P. 615–618.
 22. *Murris-Espin M., Melac M., Charpentier J.C. et al.* Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998. Vol. 80. № 5. P. 399–403.
 23. *Ciprandi G., Cirillo I., Mora F. et al.* Ebastine improves nasal symptoms and airflow and affects response to decongestion test in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study // *Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28. № 5. P. 578–581.
 24. *Salvà M., Carreño B., Pintos M. et al.* Phase I, single dose, open-label, randomized, cross-over bio-equivalence studies of ebastine 10 mg and 20 mg fast-dissolving tablets in healthy male volunteers // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2004. Vol. 14. P. S5–S9.
 25. *Roger A., Fortea J., Mora S. et al.* Patient assessment of onset of action and overall satisfaction with ebastine fast-dissolving tablets in allergic rhinitis // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2008. Vol. 8. № 4. P. 337–342.
 26. *Roger A., Fortea J., Mora S. et al.* Ebastine fast-dissolving tablets versus regular tablets: Acceptability and preference in patients with allergic rhinitis // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 1. P. 381–389.
 27. *Roger A., Fortea J., Plazas M.J. et al.* Assessment of patient satisfaction with ebastine fast-dissolving tablets in patients suffering from allergic rhinitis // *Therapy*. 2009. Vol. 6. P. 407–415.

Efficacy of second generation antihistamines in respiratory allergic diseases

N.M. Nenasheva

State Budget Educational Institution for Supplementary Professional Education 'Russian Medical Academy for PostGraduation Education', Department of Clinical Immunology

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

Histamine plays an important role in pathogenesis of allergic rhinitis and asthma; therefore, second generation antihistamines are regarded as drugs of choice for treatment of allergic rhinitis. Ebastine is a typical second generation antihistamine with wide therapeutic index. The new lyophilized orally disintegrating tablets of ebastine are characterized by fast onset of effects, simple and comfortable usage which promotes high patients' compliance.

Key words: allergic rhinitis, asthma, second generation antihistamines, ebastine, lyophilized ebastine

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия медицинских наук
Департамент здравоохранения г. Москвы
Общероссийская федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ



Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

I Междисциплинарный конгресс
по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия
офтальмология
оториноларингология
челюстно-лицевая хирургия
стоматология
эндокринология

дерматология
пластическая хирургия
онкология
анестезиология
нутрициология

Технический организатор конгресса

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.headneck.pro



ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Ототоксичность антибиотиков: как снизить риски

С.В. Лиленко

Адрес для переписки: Сергей Васильевич Лиленко, lilenko@mail.ru

В реальной клинической практике нередко случаи развития ототоксикоза, связанного с применением аминогликозидных антибиотиков. Приведены данные собственных клинических наблюдений, свидетельствующие о том, что методика компьютерной электронистагмографии позволяет выявить объективные признаки вестибулярной дисфункции. Для профилактики и лечения кохлеовестибулярных нарушений на фоне приема аминогликозидов эффективно применение нейротропных комплексов (Мильгамма и Мильгамма композитум).

Ключевые слова: ототоксичность, аминогликозидные антибиотики, компьютерная электроокулография, комплекс нейротропных витаминов

Под ототоксичностью понимают способность медикаментозных средств и химических веществ вызывать функциональные нарушения и клеточную дегенерацию структур внутреннего уха, особенно рецепторных элементов и нейронов слуховой и вестибулярной порций VIII черепного нерва [1]. Термин 'otic toxicity' был предложен спустя два года после начала применения в клинической практике стрептомицина – первого из группы антибиотических веществ, образуемых лучистым грибом *Streptomyces globisporus* [2]. При избирательном поражении органа слуха говорят о кохлеотоксичности, при жалобах пациента на расстройство равновесия – о вестибулотоксичности [3]. В таблице приведен далеко не полный перечень лекарственных

препаратов, одним из побочных эффектов которых является головокружение и/или неустойчивость. Представители указанных классов могут обладать потенциально вестибулотоксическим действием. Большинство из них способны (при длительном применении и в высоких дозах) нарушать функционирование, в первую очередь, центрального отдела вестибулярной системы [4, 5]. Неоспоримым можно считать развитие ототоксического эффекта по отношению к рецепторам улитки и/или вестибулярного аппарата только у медикаментов, токсическое действие которых подтверждено в ходе экспериментов на лабораторных животных либо результатами патогистологических исследований [6] – это антибиотики (группа стрептомицина,

аминогликозиды), «петлевые» диуретики, цитостатики, салицилаты, производные хирина.

Рассмотрим два способа введения антибиотиков – парентеральный и транстимпанальный.

При парентеральном способе введения антибиотики достигают рецепторных элементов внутреннего уха, свободно проникая через гематоэнцефалический барьер. Как показывают наблюдения из общехирургической практики, местное применение неомидина при лечении ожогов и промывании ран сопровождалось развитием сенсоневральной тугоухости, которая в ряде случаев продолжала усугубляться и после отмены препарата. Ототоксичность неомидина, в отличие от других препаратов, иногда проявляется даже при пероральном применении или введении в полость абсцессов [7].

Транстимпанальный путь предполагает попадание лекарственного препарата в барабанную полость. Это происходит через вторичную барабанную мембрану, прикрывающую окно улитки, или через преформированную вследствие какого-либо патологического процесса (холестеатома, травма) перилимфатическую фистулу.

Таков механизм ототоксического эффекта при назначении местных средств (ушных капель, кремов, мазей), содержащих аминогликозидные антибиотики. Это возможно при лечении перфоратив-



ных средних отитов – как острых, так и хронических [8]. Опасность проникновения ототоксического агента в отделы внутреннего уха возрастает при неоправданно широком назначении антибиотика пациентам, перенесшим радикальную операцию на среднем ухе по поводу отосклероза (фенестрация лабиринта) или хронического гнойного среднего отита, особенно осложненного ограниченными лабиринтным (общеполостной) операцией с пластикой фистулы лабиринта).

Независимо от способа проникновения лекарств во внутреннее ухо доказано наличие нескольких патологических механизмов ототоксикоза [4]. Главным при этом является дегенерация волосковых клеток в области крист ампул полукружных каналов, макул мешочков преддверия неслуховой части ушного лабиринта и кортиева органа. Важную роль в возникновении слуховых расстройств играет атрофия сосудистой полоски улитки. Доказано, что неомицин также снижает продукцию ацетилхолина во внутреннем ухе [7].

Ототоксичность аминогликозидов возрастает при длительном применении и повышении их концентрации в сыворотке крови. Поскольку эти антибиотики выводятся с мочой, из-за нарушения функции почек повышается уровень аминогликозида в сыворотке крови. С одной стороны, это приводит к риску появления вестибулотоксического (неомицин или канамицин) или кохлеотоксического (гентамицин либо амикацин) эффекта, с другой – возрастает вероятность нефротоксического эффекта аминогликозидов.

В последнее время врачи достаточно часто назначают гентамицин. В связи с этим имеет смысл остановиться подробнее на особенностях ототоксического эффекта гентамицина.

При применении этого препарата у пациентов с предшествующим нарушением слуха, например, наиболее вероятным становится не усугубление тугоухости, а развитие вестибулярных расстройств.

Подобные наблюдения были отмечены при обследовании 45 пациентов, получавших этот аминогликозидный антибиотик [9].

При лечении аминогликозидами в 77% случаев от общего числа наблюдений (104 пациента в возрасте от 1,5 до 75 лет со слуховыми расстройствами, связанными с применением антибиотиков) преобладает «отсроченная» тугоухость [7]. При этом шум в ушах и двустороннее снижение слуха развиваются спустя какое-то время после окончания антибиотикотерапии (дни, недели и даже месяцы).

По результатам аудиовестибулометрического обследования [10] показано, что даже через год после отмены гентамицина выявлены признаки стабильно сохраняющейся вестибулярной дисфункции. Все обследованные пациенты (n = 33) жаловались на нарушения равновесия: 32 человека испытывали осциллопию, 23 пациентов беспокоил шум в ушах. Эти проявления ототоксичности развились через 1–3 недели после начала антибиотикотерапии, независимо от дозировок гентамицина.

Применение в клинической практике гентамицина способно приводить к развитию необратимых проявлений вестибулотоксикоза. Так, в работе J.E. Saunders (2005) описаны четыре случая, в которых у пациентов на фоне внутривенной терапии гентамицином развились резко выраженные явления неустойчивости. При этом нарушений слуха и головокружений не было. Для гентамициновой вестибулотоксичности характерно двустороннее симметричное снижение функционирования вестибулярных аппаратов. Это было подтверждено при электронистагмографии у всех 4 пациентов, получавших внутривенные инъекции этого аминогликозидного антибиотика [11].

B.S. Genden и соавт. (1993) показали, что у 10 пациентов, прошедших четыре последовательных курса гентамицина по поводу хронической почечной недостаточности, осложненной повторными эпизодами перитонита, были отмечены явления

Таблица. Лекарственные препараты с вестибуло- и/или кохлеотоксическим побочным эффектом

Классы препаратов	Примеры
Антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> ■ Дигидрострептомицин ■ Амикацин ■ Гентамицин ■ Неомицин ■ Тобрамицин
«Петлевые» диуретики	<ul style="list-style-type: none"> ■ Фуросемид ■ Этакриновая кислота ■ Буметанид ■ Пиретанид
НПВС	<ul style="list-style-type: none"> ■ Аспирин ■ Индометацин
Антиконвульсанты	<ul style="list-style-type: none"> ■ Карбамазепин
Антидепрессанты	<ul style="list-style-type: none"> ■ Амитриптилин
Антиаритмические средства	<ul style="list-style-type: none"> ■ Хинидин
Цитостатики	<ul style="list-style-type: none"> ■ Карбоплатин ■ Цисплатин ■ Метотрексат ■ Винбластин
Миорелаксанты	<ul style="list-style-type: none"> ■ Циклобензаприн
Транквилизаторы	<ul style="list-style-type: none"> ■ Мепробамат ■ Хлордиазепоксид

вестибулотоксичности. Во время третьего и четвертого курсов интраперитонеального введения этого аминогликозидного антибиотика пациенты испытывали нарушение динамического равновесия и осциллопию. Отсутствие подобных жалоб в ходе первого и второго курсов лечения с применением гентамицина свидетельствует о кумуляции препарата во внутреннем ухе и объясняет его отсроченный токсический эффект в отношении вестибулярных аппаратов [12].

Результатом токсического влияния на сенсорно-эпителиальные элементы неслуховой части ушного лабиринта (или обоих лабиринтов) являются жалобы на нарушение статического и динамического равновесия. Поскольку при парентеральном применении аминогликозидных антибиотиков наступает симметричное угнетение функции обоих вестибулярных аппаратов, вращательное головокружение и сопровождающий его монолатеральный горизонтальный спонтанный нистагм считаются редким проявлением ототоксикоза [13].



Напротив, характерными следует считать жалобы пациента на ощущения неуверенности в положении стоя и шаткости при ходьбе. Тем, кто перенес интоксикацию аминокликозидами, трудно сохранять равновесие и выполнять координированные движения после длительного состояния покоя, например, при вставании с постели. У таких пациентов нарушения пространственной ориентации усиливаются при ограничении зрительной поддержки, в частности при плохом зрении или в условиях пониженной освещенности [14].

Еще один характерный признак нарушения вестибулярной функции при ототоксикозе – осциллопсия. Это неприятное ощущение пациенты определяют как чувство маятникообразного раскачивания окружающей обстановки (обычно в вертикальной плоскости), похожее на то, что испытывает здоровый индивидуум при езде по неровной (бугристой) местности. Однако при ототоксикозе это беспокоит пациентов во время обычной ходьбы по ровной поверхности, особенно при разглядывании перемещающихся многочисленных объектов (например, в зале ожидания терминала аэропорта). Возникновение осциллопии можно объяснить несоответствием ответов от пораженных рецепторов неслуховой части ушного лабиринта и изменяющейся позиции глаз и, следовательно, невозможностью стабилизировать изображение на сетчатке

при движениях головой во время ходьбы [3, 15].

Перечислим аминокликозидные антибиотики, входящие в состав средств, успешно применяемых при лечении пациентов с наружными отитами. Неомицин содержится в ушных каплях Полидекса, Анауран, Дексона и мазях/кремах Банеоцин, Синалар Н, Пимафукорт. Гентамицин входит в состав глазных и ушных капель Гаразон и кремов/мазей Тридерм, Белогент. Тобрамицин содержится в каплях Софрадекс. Учитывая возможное ототоксическое влияние аминокликозидных антибиотиков, напомним, что такие лекарственные формы (ушные капли, мази, кремы) не должны применяться при перфорациях барабанной перепонки, а также для лечения пациентов, перенесших радикальную операцию на среднем ухе.

Приведем пример интоксикации вестибулярных рецепторов левого уха после двухнедельного использования ушных капель, содержащих тобрамицин (препарат Софрадекс) и гентамицин (препарат Гаразон). Пациентку обследовали через 3,5 месяца от начала почти постоянных ощущений неустойчивости при ходьбе и головокружений. Эти нарушения равновесия стали беспокоить пациентку после применения указанных капель по поводу возобновления выделений из левого уха. Очередное обострение хронического воспалительного процесса в среднем ухе

и последующая некорректная местная терапия, предпринятая пациенткой без согласования с врачом, не привели к заметному снижению слуха. Результат теста на наличие горизонтального спонтанного нистагма приведен на рисунке 1.

При компьютерной электронистагмографии выявлен регулярный спонтанный нистагм «угнетения» функционирования вестибулярного аппарата соответствующего ушного лабиринта. Это связано, по-видимому, с вестибулотоксическим эффектом аминокликозидных антибиотиков, содержащихся в ушных каплях.

Несомненно, более опасным может стать токсическое влияние аминокликозидов при их парентеральном введении. Перечислим основные антибиотики данной группы, применяемые в терапевтической, хирургической, урологической и гинекологической практике. Это неомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин.

Приведем пример ототоксического действия канамицина, примененного в виде внутримышечных инъекций у молодого пациента после аппендэктомии. Пациент, который жаловался на двустороннее сильно выраженное стабильное снижение слуха на оба уха, а также нарушения равновесия при ходьбе и быстрых движениях головы, обследован в отдаленном периоде после успешно выполненной полостной операции. При компьютерной электронистагмографии зарегистрирован регулярный правонаправленный спонтанный нистагм. С помощью специальных оригинальных компьютерных программ [16] дана количественная оценка нистагменной реакции (на рисунке 2 оранжевыми квадратиками обозначены начало и конец каждого медленно и быстрого компонентов нистагма). Поскольку эта нистагменная реакция отмечена при устранении зрительной фиксации (взор прямо со светонепроницаемой маской), имеет место периферическая вестибулярная дисфункция, связанная с дегенеративными процессами вестибулярных аппаратов.

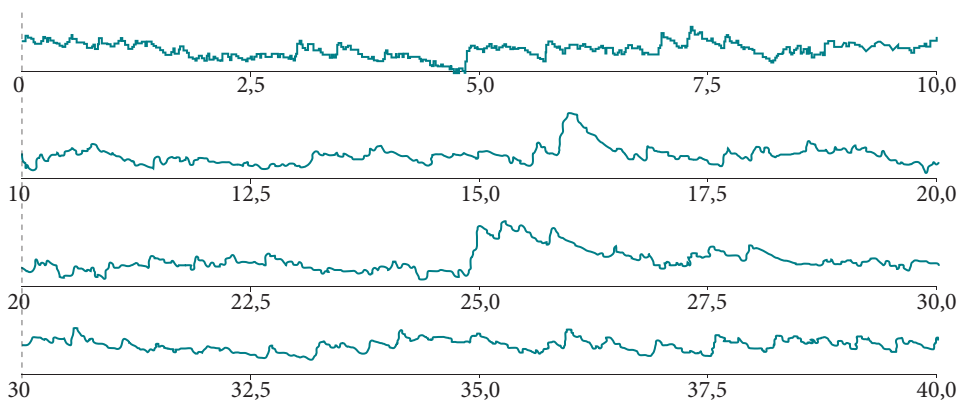


Рис. 1. Правонаправленный спонтанный нистагм (глаза закрыты, взор направо) у пациентки С., 42 года. Диагноз – «Затянувшаяся вестибулопатия токсического генеза. Хронический мезотимпанит слева»



В обоих приведенных наблюдениях верифицировать жалобы пациентов на расстройство равновесия и выявить объективные признаки вестибулярной дисфункции удалось только благодаря методике компьютерной электронистагмографии.

В случае развития ототоксикоза, связанного с применением аминогликозидных антибиотиков, следует соблюдать определенные принципы терапии. Во-первых, необходимо срочно отменить прием медикамента, то есть устранить причину заболевания. Во-вторых, можно назначить комплекс лекарственных средств, обладающих нейропротективным и сосудорасширяющим эффектом, что позволит ослабить или ликвидировать возникшие кохлеовестибулярные расстройства. Чтобы улучшить сосудистую микроциркуляцию во внутреннем ухе, применяют один из вазодилататоров (ксантинола никотинат, пентоксифиллин, винпоцетин или бетагистин дигидрохлорид). Для усиления нейропротективного эффекта во внутреннем ухе желательно назначить один из следующих медикаментов: экстракт *Ginkgo biloba* (EGb 761), пирацетам, циннаризин, флунаризин или комбинированный препарат «пирацетам + циннаризин» (Фезам).

Улучшение проведения импульсов в межнейрональных синапсах имеет большое значение в лечении пациентов, страдающих ототоксикозом, связанным с применением антибиотиков. С этой целью рекомендуется назначать комбинацию антихолинэстеразных препаратов (неостигмина метилсульфат или амбенония хлорид) и нейротропных комплексов (Мильгамма → Мильгамма композитум).

При остро развившемся ототоксикозе, связанном с применением антибиотиков, необходимо парентеральное введение указанных лекарственных средств [17]. В данном случае предпочтение следует отдать комбинации пентоксифиллина, флунаризина и Мильгаммы. Применяв изложенную тактику медикаментозной терапии анти-

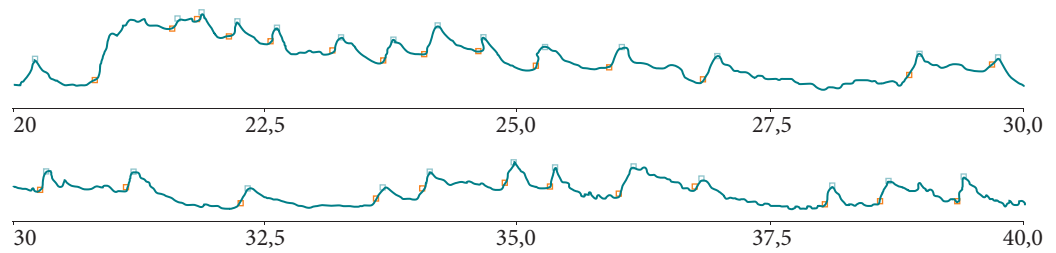


Рис. 2. Автоматизированная обработка горизонтального спонтанного нистагма у пациента И., 25 лет. Диагноз – «Хронический ототоксикоз с явлениями двусторонней хронической сенсоневральной тугоухости, IV степени»

биотикового ототоксикоза, можно добиться улучшения функционирования пострадавшего нейроэпителия ушного лабиринта.

Если назначение аминогликозидных антибиотиков жизненно необходимо, параллельно с ними следует проводить курс лечения нейротропными витаминами для предупреждения возможного ототоксического эффекта антибиотикотерапии.

Остановимся подробнее на химическом составе, механизмах действия и клиническом аспекте применения Мильгаммы и Мильгаммы композитум (препаратов немецкой фармацевтической компании *Wörwag Pharma*).

В 1 ампуле (2 мл) Мильгаммы содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианкобаламина. Поскольку Мильгамма вводится внутримышечно, в раствор добавлено 20 мг лидокаина.

Комплекс нейротропных витаминов входит в состав Мильгаммы композитум – препарата, который назначают энтерально: в 1 драже содержится 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина.

Нейрометаболизм сенсорно-эпителиальных элементов внутреннего уха, поврежденных в результате ототоксикоза, связанного с применением антибиотиков, улучшается на фоне применения комплекса нейротропных витаминов благодаря их многофакторному действию. Тиамин/бенфотиамин (витамин В₁) усиливает действие эндогенного ацетилхолина. Пиридоксин (витамин В₆) нормализует обмен гистамина. Цианкобаламин (витамин В₁₂) участвует в синтезе миелиновой оболочки нервов.

Для достижения максимально полезного эффекта комплекс нейротропных витаминов назначают по следующей схеме: внутримышечные инъекции Мильгаммы (по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней), затем пероральный прием Мильгаммы композитум (по 1 драже 3 раза в день на протяжении 4–6 недель).

В комплексной терапии и профилактике ототоксикоза, связанного с применением антибиотиков, Мильгамма и Мильгамма композитум ослабляют и предотвращают вестибулосенсорные реакции, уменьшают интенсивность шума в ушах и способствуют улучшению разборчивости речи и сохранению слуха.

С профилактической точки зрения клиницистам необходимо учитывать наличие факторов риска развития кохлеовестибулярных нарушений при применении аминогликозидных антибиотиков. К таким факторам риска относятся:

- одновременное назначение нескольких ототоксических медикаментов;
- высокие дозы антибиотика;
- курс лечения, превышающий 14 дней;
- повторные курсы антибиотикотерапии;
- почечная недостаточность.

Ототоксичность потенцируется при назначении двух медикаментов, способных оказать такое действие (даже при минимально допустимых дозировках). Классический пример такого синергизма – сочетание аминогликозидного антибиотика и «петлевого» диуретика (обычно



гентамицин и фуросемид). В связи с этим сформулированы противопоказания к плановому назначению аминогликозидов:

- 1) воспалительные или травматические перфорации барабанной перепонки;
- 2) жалобы на ушной шум и тугоухость, подтвержденные аудиометрически;
- 3) жалобы на нарушения равновесия и вестибулярная дисфункция, подтвержденные вестибулометрически;
- 4) заболевания почек и печени;

5) детский возраст и возраст старше 50 лет.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы. Компьютерная электроокулография имеет решающее значение в распознавании периферического уровня поражения вестибулярной системы при ототоксикозе, связанном с применением аминогликозидных антибиотиков.

Обнаружение спонтанного нистагма нистагмографическим способом характеризует декомпенсированное состояние вестибулярной

функции при антибиотиковом ототоксикозе и требует срочного назначения соответствующей комбинированной медикаментозной терапии.

Применение препаратов, содержащих комплекс нейротропных витаминов (Мильгамма и Мильгамма композитум), способствует усилению лечебного эффекта при развившемся антибиотиковом ототоксикозе и обеспечивает профилактику кохлеовестибулярных расстройств в случае вынужденного назначения аминогликозидов. ☺

Литература

1. Hawkins J.E. Drug ototoxicity // Handbook of sensory physiology / Ed. by W.D. Keidel, W.D. Neff. Berlin: Springer-Verlag, 1976. Vol. 5. P. 707–748.
2. Fowler E.P. Jr., Seligman E. Otic complications of streptomycin therapy // JAMA. 1947. Vol. 133. № 2. P. 87–91.
3. Wright A., Forge A., Kotecha B. Ototoxicity // Scott-Brown's Otolaryngology / Ed. by A.G. Kerr. 6th edition. Vol. 3. Ch. 20. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. P. 1–36.
4. Huang T.C., Roland J.T. Jr. Medications for treating vertigo // Vertigo and disequilibrium. A practical guide to diagnosis and management / Ed. by P.C. Weber. New York: Thieme, 2008.
5. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. Vertigo and dizziness. Common complaints. London: Springer-Verlag, 2009.
6. Griffin J.P. Drug-induced ototoxicity // Br. J. Audiol. 1988. Vol. 22. № 3. P. 195–210.
7. Плужников М.С. Клиника и некоторые черты патогенеза кохлеарного неврита антибиотикового происхождения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1972. 32 с.
8. Rohn G.N., Meyerhoff W.I., Wright C.G. Ototoxicity of topical agents // Otolaryngol. Clin. North Am. 1993. Vol. 26. № 5. P. 747–758.
9. Tjernstrom O., Banck G., Belfrage S. et al. The ototoxicity of gentamicin // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1973. Suppl. 241. P. 73–78.
10. Black F.O., Pesznecker S., Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity // Otol. Neurotol. 2004. Vol. 25. № 4. P. 559–569.
11. Saunders J.E. Vestibulotoxicity: a risk of home aminoglycoside therapy // J. Okla. State Med. Assoc. 2005. Vol. 98. № 12. P. 596–600.
12. Genden B.S., Said H., Gibb A.G. et al. Gentamicin ototoxicity in continuous ambulatory peritoneal dialysis // J. Laryngol. Otol. 1993. Vol. 107. № 8. P. 681–685.
13. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика. СПб.: РИА-МИА, 2005. 128 с.
14. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение: руководство / пер. с англ. Е.В. Гузь; под ред. В.А. Парфенова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 216 с.
15. Рудге П. Центральные причины головокружения / под ред. М.Р. Дикс, Дж. Д. Худа; пер. с англ. Б.Н. Безденежных. М.: Медицина, 1987. С. 313–337.
16. Левашов М.М., Бахилина И.М., Лиленко С.В. и др. Количественная оценка нистагменных реакций с помощью ЭВМ // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Теоретические и практические проблемы современной вестибулологии». СПб., 1996. С. 74–75.
17. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Андреева О.С. и др. Диагностика и лечение острых отогенных расстройств равновесия. Пособие для врачей. СПб.: МАПО, 2009. 50 с.

Antibiotics ototoxicity: how to decrease risks

S.V. Lilenko

Federal State Budgetary Institution 'St Petersburg Research Institute of Otorhinolaryngology and Speech' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Sergey Vasilyevich Lilenko, lilenko@mail.ru

Cases of aminoglycoside antibiotics ototoxicity are common in 'real-life' clinical practice settings. The author presents the results of his clinical observations on the role of computerised electronystagmography in diagnosis of vestibular dysfunction. Several studies demonstrated efficacy of neurotropic vitamins complexes in the prevention and treatment of cochleovestibular disorders associated with aminoglycosides.

Key words: ototoxicity, aminoglycoside antibiotics, computerised electrooculography, neurotropic vitamins complexes

МИЛЬГАММА®

сохраняет функцию вестибулярного нерва

B₁₂ (1 мг)

Участвует в синтезе миелиновой оболочки.

B₆ (100 мг)

Участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов. Обеспечивает синаптическую передачу.

B₁ (100 мг)

Обеспечивает аксональный транспорт. Участвует в синтезе АТФ.



Лидокаин 20 мг
БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЕ
ИНЪЕКЦИИ



3 формы выпуска:
№5, №10, **№25**





Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского,
кафедра
оториноларингологии
факультета
усовершенствования
врачей

Рациональное топическое этиотропное лечение воспалительных заболеваний наружного и среднего уха

Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин

Адрес для переписки: Галина Николаевна Никифорова, gn_nik_63@mail.ru

Обсуждается выбор тактики лечения воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. На примере препаратов Ципромед, Данцил®, КомбиниЛ®-Дуо определено место фторхинолонсодержащих ушных капель среди других антибактериальных средств для топического этиотропного лечения больных с различными воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха.

Ключевые слова: воспалительные заболевания наружного и среднего уха, этиотропная терапия, фторхинолоны, ципрофлоксацин, офлоксацин

Воспалительные заболевания наружного и среднего уха занимают одно из ведущих мест в структуре оториноларингологической патологии и имеют большое медицинское, социальное и экономическое значение. Количество пациентов с наружными и средними отитами не уменьшается, несмотря на огромный арсенал методов лечения, включая хирургические пособия, медикаментозные средства, иммунокорригирующие препараты, физические факторы воздействия. Распространенность воспалительных заболеваний наружного уха варьирует от 17 до 23% в структуре отиатрической патологии [1, 2, 3], а с учетом сочетанного воспаления наружного и среднего уха эти цифры значительно возрастают [4]. Острый гнойный средний

отит составляет 25–30% всех поражений уха, воспалительный процесс в среднем ухе обычно развивается на фоне неблагоприятного течения острого респираторного заболевания [2, 3, 5, 6, 7]. Частота хронического гнойного среднего отита в нашей стране достаточно большая и колеблется в диапазоне 0,8–4% среди всего населения, достигает до 25–30% от общего числа заболеваний уха и составляет 7–30% от госпитализированных в ЛОР-стационары больных [3, 8, 9]. Росту отиатрической воспалительной патологии способствуют такие факторы, как снижение уровня и качества жизни населения, ухудшение экологической обстановки, рост резистентности микрофлоры, увеличение числа лиц с нарушением иммунного статуса, в том числе аллергопатологией, нерациональ-

ное лечение острых воспалительных заболеваний, несвоевременное обращение к ЛОР-врачу и др. Наружный отит – диффузное или ограниченное воспаление наружного слухового прохода и ушной раковины. Заболеваемость наружным отитом возрастает в летние месяцы. Чаще всего наружный отит возникает при попадании патогенных микроорганизмов на поврежденную кожу наружного уха. Повреждения защитного кожного барьера могут быть обусловлены механической травмой, изменениями эпителия у лиц, страдающих кожными заболеваниями, сахарным диабетом, нарушениями обмена веществ, или длительным нахождением в условиях повышенной влажности и неблагоприятной температуры. Отдельно рассматривается злокачественный наружный отит, являющийся наиболее тяжелым видом воспалительного поражения наружного уха и характеризующийся быстрым прогрессирующим течением, значительным распространением патологического процесса за пределы структур наружного уха. Такая форма наружного отита чаще всего возникает на фоне сахарного диабета или иммунодефицитных состояний организма. Возбудителями наружного отита являются *Pseudomonas aeru-*



ginosa (50–70%, практически 100% в случае злокачественной формы), *Staphylococcus aureus* (до 10%), *Staphylococcus epidermidis* (8–10%), бета-гемолитические стрептококки (около 5%). Микотическая флора встречается в 5–10% случаев наружного отита и в основном представлена грибами родов *Candida* и *Aspergillus*, в ряде случаев в роли этиотропного фактора выступают бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации [10, 11]. Структура основных возбудителей наружного отита представлена на рисунке 1.

Острый средний отит чаще всего развивается как осложнение острого респираторного заболевания, воспалительный процесс из полости носа и носоглотки распространяется на слуховую трубу, барабанную полость, систему клеток сосцевидного отростка. На фоне развивающейся дисфункции слуховой трубы и нарушения ее проходимости происходит снижение давления в барабанной полости и выпот жидкости, которая достаточно быстро инфицируется флорой из респираторного тракта. Основными возбудителями острого среднего отита являются те же микробные агенты, что вызывают острые бактериальные инфекции дыхательных путей: пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – в 32–40% случаев, гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*) – 30–35%, реже моракселла (*Moraxella catarrhalis*) – до 10%, стрептококк (*Streptococcus pyogenes*) – 2–10%, стафилококк (*Staphylococcus aureus*) – 1–5% [3, 5, 9]. Структура основных возбудителей острого среднего отита представлена на рисунке 2.

В течении острого среднего отита различают три стадии: доперфоративную, наличия перфорации и репаративную. На фоне адекватного лечения в большинстве случаев острый воспалительный процесс в среднем ухе заканчивается без перфорации барабанной перепонки, однако при неблагоприятном течении отита происходит ее спонтанный разрыв. В ряде случаев при соответствующей клинической

картине врач производит миринготомию, тем самым обеспечивая отток гнойного содержимого барабанной полости и способствуя улучшению репаративных процессов барабанной перепонки. Каждая стадия острого гнойного среднего отита предполагает определенную тактику лечения.

Хронический гнойный средний отит – хроническое гнойное воспаление структур среднего уха. Для этого заболевания характерно наличие стойкой перфорации барабанной перепонки, периодического или постоянного гноетечения, различной степени тугоухости. Как правило, хронический гнойный средний отит – результат неадекватного лечения острого воспалительного процесса в среднем ухе. Хронизации процесса способствуют также снижение иммунологической реактивности, сопутствующие заболевания верхних отделов дыхательных путей, особенности архитектоники полостей среднего уха и ряд других факторов. В зависимости от размера и локализации перфорации барабанной перепонки, а также распространения и характера патологического процесса различают мезотимпанит, эпитимпанит, эпимезотимпанит [12]. Основными возбудителями хронического гнойного отита являются *Staphylococcus aureus* (20–63%), *Pseudomonas aeruginosa* (15–37%), *Proteus vulgaris* (10–12%), *Proteus mirabilis* (6–8%), *Escherichia coli* (до 16%), *Klebsiella pneumoniae* (4–7%), анаэробы – анаэробные кокки, бактероиды и клостридии (2–10,6%). Около 20% случаев приходится на грибковую флору (*Aspergillus* и *Candida*). Достаточно часто при хронических процессах в среднем ухе высеваются бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Данные о частоте идентификации того или иного возбудителя у больных хроническим гнойным средним отитом варьируют у разных исследователей, что может быть обусловлено особенностями течения заболевания и лечения конкретной выборки пациентов. В последнее время при хронических средних и наружных

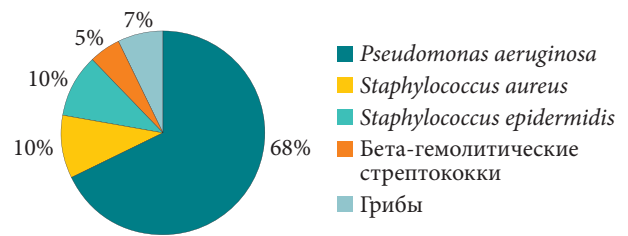


Рис. 1. Основные возбудители наружного отита

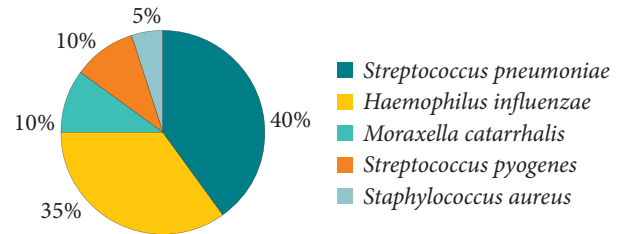


Рис. 2. Основные возбудители острого среднего отита

отитах возрастает роль грамотрицательной флоры, в частности синегнойной палочки [7, 8, 12–16].

Диагностика воспалительных заболеваний наружного и среднего уха не вызывает существенных затруднений у врача-оториноларинголога. Диагностический поиск включает в себя сбор жалоб и анамнеза, осмотр ЛОР-органов, в том числе отомикроскопию, лабораторные и микробиологические исследования, по показаниям – функциональные исследования органа слуха, лучевые и магнитно-резонансные методы. Анализ полученных результатов позволяет объективно определить характер процесса в ухе и назначить адекватное лечение.

Лечение воспалительных заболеваний наружного и среднего уха предполагает целый комплекс лечебных мероприятий, в том числе использование этиотропных препаратов. В большинстве клинических случаев предпочтительно использовать местные противомикробные средства. Системная противомикробная терапия при наружных и острых средних отитах показана только в случае выраженной интоксикации или распространения процесса за пределы анатомической области. При хронических гнойных средних отитах данное лечение необходимо только в случаях, когда требуется исклю-



Таблица. Сравнительная оценка минимальных подавляющих концентраций (мг/мл) ципрофлоксацина и других антибактериальных средств

Возбудитель	Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Гентамицин	Хлорамфеникол (Левомецетин)	Неомицин	Полимиксин
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,008–0,05	0,125	2	0,5	16	1
<i>Escherichia coli</i>	0,015–0,25	0,03	1	8	4	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,5	0,5	8	8	4	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,12–1	2	128	128	128	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	8	8	2	128	128
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1–4	8	16	2	128	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12–1	2	32	4	2	64
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,05–0,25	1	16	128	16	1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0,03–0,2	0,06	2,0	16	16	128

чить риск возможного возникновения внутричерепных или регионарных осложнений.

Преимуществами местной терапии различных видов отитов являются:

- непосредственное воздействие на зону воспаления;
- создание оптимальной концентрации препарата в патологическом очаге;
- практическое отсутствие системного действия за счет низкой абсорбции лекарственного средства;
- меньший риск селекции резистентных штаммов нормальной микрофлоры.

Для оптимизации лечебного процесса необходимо перед применением препаратов проводить тщательный туалет наружного слухового прохода и барабанной полости с помощью вакуумного отсоса, использовать оптику (микроскопы, бинокулярные лупы, эндоскопы) при проведении процедур, соблюдать температурный режим при введении в ухо лекарственных средств. До получения результатов микробиологического исследования для эмпирического назначения рекомендуется использовать препараты, содержащие антисептики или антибиотики широкого спектра действия. Данные о сравнительной оценке минимальных подавляющих концентраций антибактериальных средств приведены в таблице [17].

Использование этиотропных препаратов при диффузных наружных отитах должно соответствовать следующему правилу: при экссу-

ративных процессах назначаются капли, при инфильтративных – мази и кремы. При ограниченном наружном отите (фурункул) применения местных противомикробных препаратов, как правило, не требуется. При остром среднем отите в доперфоративной стадии рекомендуется использование противовоспалительных средств – Отинум, Отипакс, Бротинум, Холикапс, Отирелакс. При остром среднем отите лекарственные вещества не могут проникнуть к патологическому очагу через неповрежденную барабанную перепонку, назначение в этом случае препаратов с противомикробным действием не является оправданным.

Наличие перфорации позволяет вводить лекарственные вещества непосредственно в барабанную полость; в данном случае оптимально применять ушные капли с неототоксичными антибиотиками. После прекращения гноетечения из уха местные препараты использовать нецелесообразно, так как это может препятствовать восстановлению целостности барабанной перепонки. Рациональное лечение хронического гнойного среднего отита предполагает проведение хирургического вмешательства с целью санации патологического очага и реконструкции замкнутой барабанной полости. Медикаментозная терапия таким больным показана либо в качестве предоперационной подготовки, либо при невозможности в силу разных причин проведения операции на ухе. При хирургическом

вмешательстве в период ремиссии повышается вероятность сохранения ряда структур среднего уха, уменьшается количество осложнений, улучшаются функциональные результаты лечения.

Местная медикаментозная терапия больных хроническим средним отитом предполагает использование капель с противомикробными средствами с неототоксичными компонентами. Число лекарственных средств, разрешенных для введения в барабанную полость, ограничено либо в связи с их раздражающим действием (нельзя использовать спиртовые и осмотически активные ушные капли, а также протеолитические ферменты), либо в связи с ототоксическим эффектом (аминогликозиды). Ототоксичность аминогликозидов безусловно доказана и перестала быть предметом дискуссий. Не вызывает сомнений то, что подобные препараты не должны применяться при перфоративных формах острых и хронических отитов. При данных клинических формах средних отитов следует полностью исключить все ушные капли, содержащие аминогликозидные антибиотики: Софрадекс (в состав входит фрамицетин сульфат), Гаразон (содержит гентамицин), Полидекса и Анауран (содержат неомицин) и ряд других. В 1996 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала не использовать аминогликозиды для местного лечения отита [18]. Данные капли возможно использовать только для лечения наружного



отита при целой барабанной перепонке или сопутствующего острому среднему отиту мирингита.

Из стандартных ушных капель, разрешенных к использованию при перфорации барабанной перепонки, в арсенале врачей основное место занимают препараты, содержащие фторхинолоны. Высокую эффективность фторхинолонов не только при системном, но и при местном использовании обеспечивают следующие свойства этих препаратов:

- бактерицидный механизм действия, отличный от механизмов действия других антибиотиков;
- высокая биодоступность;
- обеспечение значимых концентраций действующего вещества в клетках фагоцитарной системы (полинуклеары, макрофаги);
- широкий спектр антимикробной активности, перекрывающий практически всех бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний уха;
- наличие постантибиотического эффекта;
- относительно медленное развитие резистентности.

Данные препараты вызывают эрадикацию микроорганизмов ингибированием сразу двух ферментов микробной клетки – топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV – в период активной жизнедеятельности и покоя патогенов, при этом не оказывают отрицательного влияния на биосинтез ДНК человека. Фторхинолоны относятся к малотоксичным препаратам, не оказывают ототоксического, гепатотоксического, нефротоксического, мутагенного и канцерогенного действия, отрицательного влияния на кровяную систему и на репродуктивную функцию. Для данной группы антимикробных лекарственных средств характерно высокое соотношение эффективности и безопасности [19, 20, 21]. Именно фторхинолоны являются одной из наиболее эффективных групп антимикробных средств для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Известно, что эрадикация этого патогена затруднена по причине по-

лирезистентности, обусловленной блокадой транспорта большинства антимикробных препаратов к мишени внутри бактериальной клетки и их инактивацией ферментами. Фторхинолоны обладают широким спектром антимикробной активности, перекрывающим практически всех бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний уха, и безопасны при использовании в случае перфорации.

Эффективность и безопасность топического использования фторхинолонов в лечении отитов была продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований. Систематический обзор и проведенный метаанализ 24 исследований эффективности лечения 1660 больных с перфорацией барабанной перепонки и персистирующей отореей показали, что местное лечение антибиотиками или антисептиками с тщательным туалетом уха более эффективно в плане устранения оторреи, чем отсутствие какого-либо лечения (2 исследования, отношение шансов (ОШ) 0,37, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,57) или только туалет уха (6 исследований, ОШ 0,31, 95% ДИ 0,23–0,43). Топическое лечение антибиотиками или антисептиками более эффективно, чем системная антибиотикотерапия (6 исследований, ОШ 0,46, 95% ДИ 0,30–0,69). Комбинированное лечение топическими и системными антибиотиками не более эффективно, чем лечение только топическими антибиотиками (3 исследования, ОШ 1,34, 95% ДИ 0,64–2,81). Топическое применение фторхинолонов более эффективно, чем применение других антибиотиков (5 исследований, ОШ 0,26, 95% ДИ 0,16–0,41) [22].

Еще один систематический обзор и метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований с параллельными группами сравнения продемонстрировали, что местное использование антимикробных препаратов привело к повышению клинической эффективности лечения на 46% (95% ДИ 29–63%) и бактериологической эффективности на 61% (95% ДИ 46–76%) по сравнению

с плацебо; использование ушных капель, содержащих фторхинолоны, сопровождалось повышением бактериологической эффективности терапии на 8% по сравнению с таковой для антимикробных препаратов других групп (95% ДИ 1–16%) [23]. Таким образом, местная антимикробная терапия обладает высокой клинической эффективностью при остром наружном отите (65–80% при 10-дневном курсе лечения).

Офлоксацина гидрохлорид в настоящее время считается «золотым стандартом» в терапии хронического гнойного среднего отита, исследования подтверждают его высокую клиническую и биологическую эффективность, а также отсутствие ототоксичности [23, 24].

В этом аспекте заслуживают внимания ушные капли с фторхинолонами производства компании Promed Exports: Ципромед, Данцил®, Комбинил®-Дуо.

Капли Ципромед (0,3% раствор ципрофлоксацина) – эффективное и безопасное лекарственное средство, обладающее широким антимикробным спектром действия. Проявляет высокую активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Препарат разрешен к применению с 15 лет, не используется в лечении беременных и кормящих женщин. Способ применения и дозы – по 5 капель 3 раза в день после санации уха в течение 7–10 дней. Показания к применению – наружные отиты, острые и хронические средние отиты, профилактика отитов на фоне хирургического лечения, травмы уха. Уникальная безводная основа

Фторхинолоны обладают широким спектром антимикробной активности, перекрывающим практически всех бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний уха, и безопасны при использовании в случае перфорации.



Препарат Комбинил®-Дуо характеризуется широким спектром антибактериальной активности и выраженным противовоспалительным действием, при этом в отличие от комбинированных ушных капель, содержащих аминогликозиды, не обладает ототоксическим эффектом.

капель – пропиленгликоль – увеличивает вязкость препарата, способствует дегидратации тканей уха, удлиняет время контакта активных веществ с окружающими структурами, обеспечивает отсутствие снижения активности препарата в присутствии биологических жидкостей и гноя, уменьшает токсическое воздействие активных веществ на эпителий, снижает риск присоединения грибковой флоры. Однако увеличение вязкости препарата ухудшает его проникновение в узкие пространства, в том числе через небольшого размера перфорацию барабанной перепонки, к более глубоким отделам воспалительного очага [25].

Данцил® (0,3% раствор офлоксацина) – ушные капли на водной основе, препарат хорошо проникает в среднее ухо. Препарат может быть использован с 15 лет, не назначается беременным и кормящим женщинам. Данцил® эффективен при всех проявлениях наружных и средних отитов, перекрывает спектр наиболее вероятных возбудителей наружных и средних отитов, высокоактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [26]. Показания к применению – наружные отиты, гнойные средние перфоративные отиты. Препарат применяется в течение 7–10 дней по 5–10 капель 1–2 раза в день после туалета уха. Благодаря чрезвычайно высокой биодоступности и легкому проникновению в ткани офлоксацин достигает очень высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток. Таким образом, он очень хорошо подходит

для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными бактериями. Это особенно важно с учетом появления данных о роли атипичной флоры *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и некоторых других микроорганизмов в развитии острого среднего отита [17]. Офлоксацин обладает высоким коэффициентом подавления, что делает Данцил® оптимальным препаратом для лечения хронических и глубоко локализованных инфекций. Благодаря постантибиотическому эффекту Данцил® (офлоксацин) предотвращает быстрое возобновление роста бактерий даже при концентрациях ниже минимально подавляющих. Таким образом, помимо сведения к минимуму возможности рецидива заболевания, увеличивается продолжительность действия препарата.

Комбинил®-Дуо (0,3% раствор ципрофлоксацина и 0,1% раствор дексаметазона) – комбинированные ушные капли, содержащие антибактериальный и противовоспалительный компоненты. Препарат характеризуется широким спектром противомикробной активности в отношении возбудителей острого и хронического отита, быстрым проявлением бактерицидного эффекта, выраженным противовоспалительным действием, хорошей переносимостью, безопасностью и удобством применения. Используется 2 раза в сутки по 4–5 капель в течение 7–10 дней для лечения наружных отитов и острых средних отитов при наличии шунта барабанной перепонки. Комбинил®-Дуо в отличие от комбинированных ушных капель, содержащих аминогликозиды, не обладает ототоксическим эффектом. Может назначаться больным с 18 лет, не рекомендован к использованию у беременных и кормящих женщин.

Несмотря на ограничения использования фторхинолонов в детском и подростковом возрасте, имеется клинический опыт применения фторхинолонов в педиатрии, проводились специальные исследования, результаты которых не подтвердили риск по-

вреждения костно-суставной системы, в связи с чем допускается назначение фторхинолонов детям по жизненным показаниям при тяжелых инфекциях различной локализации, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, инфекциях на фоне нейтропении [27]. В нашей стране разрешены к применению с 1 года и с успехом используются в офтальмологии глазные капли с фторхинолонами, в частности Ципромед глазные капли. В некоторых странах, например в Канаде и США, ушные капли с фторхинолонами разрешены с 6 месяцев – одного года; проводились исследования, в частности, по эффективности использования в местной терапии отитов с отореей у детей от 6 месяцев до 12 лет ципрофлоксацина и дексаметазона в сравнении с офлоксацином [28]. Однако на территории Российской Федерации пока не получено убедительных научных данных о безопасности и возможности использования ушных капель с фторхинолонами у детей и подростков. Тем не менее высока вероятность того, что такие данные будут получены и мы сможем назначать вышеуказанные лекарственные средства в более раннем возрасте.

Ушные капли, содержащие фторхинолоны, обладают рядом преимуществ по сравнению с другими местными антибактериальными средствами для лечения воспалительных заболеваний уха, являются препаратами выбора в лечении перфоративных средних отитов. Эффективность и безопасность использования данных лекарственных препаратов в отиатрии подтверждена результатами многочисленных клинических, в том числе рандомизированных, исследований за рубежом и в нашей стране. Все вышеперечисленное позволяет широко рекомендовать ушные капли, содержащие фторхинолоны, – Ципромед, Данцил®, Комбинил®-Дуо – для топического этиотропного лечения больных с различными воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха. ☺

КОМБИНИЛ® – ДУО

(Ципрофлоксацин 3 мг + Дексаметазон 1 мг)

Ушные капли

Современный подход к местной комбинированной терапии отитов



Реклама

Преимущества применения комбинированной терапии в Лор-практике:

- Широкий спектр антибактериальной активности и низкий уровень резистентности
- Эффективен в отношении наиболее распространенных возбудителей острого и хронического отита
- Быстрое проявление бактерицидного эффекта
- Выраженное противовоспалительное действие
- Быстрое купирование воспаления и инфекции при хорошей переносимости
- Доказанная безопасность применения
- Удобство применения – 2 препарата в одном флаконе

111033, Москва,
Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21
тел.: +7(495) 229-76-63 факс: +7(495) 229-76-64
promed@promed.ru www.promed.ru

 Promed



Литература

1. Апостолиди К.Г. Наружные отиты / под ред. Г.А. Георгиади. Владикавказ: Изд-во СОГУ, 1996. 71 с.
2. Овчинников Ю.М., Апостолиди К.Г. Наружные отиты // Вестник оториноларингологии. 1997. № 2. С. 47–50.
3. Туровский А.Б., Крюков А.И. Острое воспаление наружного и среднего уха // Consilium Medicum. 2000. Т. 8. С. 323–325.
4. Шарапенко Б.А. Заболевания наружного уха // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1983. № 6. С. 15–18.
5. Кравченко Д.В. Результаты обследования и лечения больных острым гнойным средним отитом // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002. № 1. С. 77–78.
6. Николаев В.В. Опыт общего и локального применения антигомтоксических препаратов в оториноларингологии // Биологическая медицина. 1997. № 1. С. 34–35.
7. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
8. Гаров Е.В., Гарова Е.Е. Современные принципы диагностики и лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом // РМЖ. 2012. № 27. С. 1355–1360.
9. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Острый, затянувшийся и рецидивирующий средний отит: выбор лечения на распутье // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 4. С. 270–274.
10. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов // Российская оториноларингология. 2011. № 2. С. 146–149.
11. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon C.R. et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006. Vol. 134. № 4. Suppl. S4–S23.
12. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 616 с.
13. Jackman A., Ward R., April M. et al. Topical antibiotic induced otomycosis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2005. Vol. 69. № 6. P. 857–860.
14. Ricciardiello F., Cavaliere M. et al. Notes on the microbiology of cholesteatoma: clinical findings and treatment // Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2009. Vol. 29. № 4. P. 197–202.
15. Sudhoff H., Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory // Am. J. Otol. 2000. Vol. 21. № 6. P. 786–792.
16. Wang E.W., Jung J.Y., Pashia M.E. et al. Otopathogenic Pseudomonas aeruginosa strains as competent biofilm formers // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. Vol. 131. № 11. P. 983–989.
17. Янов Ю.К., Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 4. С. 290–297.
18. Prevention of hearing impairment from chronic otitis media: report of a WHO/CIBA Foundation Workshop held at the CIBA Foundation, London, U.K., 19–21 November 1996.
19. Клиническая фармакология: Учебник / под ред. В.Г. Кукуца. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 944 с.
20. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2001. 736 с.
21. Сидоренко С.В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии // РМЖ. 2003. Т. 11. № 2. С. 98–102.
22. Acuin J., Smith A., Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 2. CD000473.
23. Rosenfeld R.M., Singer M., Wasserman J.M. et al. Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006. Vol. 134. № 4. Suppl. P. S24–S48.
24. Jaya C., Job A., Mathai E. et al. Evaluation of topical povidone-iodine in chronic suppurative otitis media // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. Vol. 129. № 10. P. 1098–1100.
25. Романова Е.В., Семенов Ф.В. Применение ушных капель «Ципромед» в лечении средних отитов // Российская оториноларингология. 2004. № 3. С. 143–144.
26. Арефьева Н.А., Камалова З.З., Савельева Е.Е. Обоснование эффективности ушных капель офлоксацин (Данцил) в лечении перфоративных отитов // Российская оториноларингология. 2010. № 6. С. 94–100.
27. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: НИИХ СГМА, 2002. 586 с.
28. Roland P.S., Kreisler L.S., Reese B. et al. Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes // Pediatrics. 2004. Vol. 113. № 1. Pt. 1. P. e40–e46.

Rational topical etiotropic treatment of inflammatory diseases of external and middle ear

G.N. Nikiforova, V.M. Svistushkin

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Otorhinolaryngology Department of Postgraduate Medical Faculty

Contact person: Galina Nikolayevna Nikiforova, gn_nik_63@mail.ru

The authors discussed the strategy of treatment of inflammatory diseases of external and middle ear. The role of fluoroquinolone-based ear drops (Cipromed, Dancil® and Kombinal®-Duo) among other agents for the topical etiotropic treatment of varied inflammatory diseases of external and middle ear was determined.

Key words: inflammatory diseases of external and middle ear, etiotropic therapy, fluoroquinolones, ciprofloxacin, ofloxacin

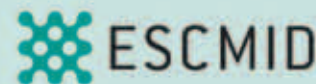


XV

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

22-24 мая 2013
Москва

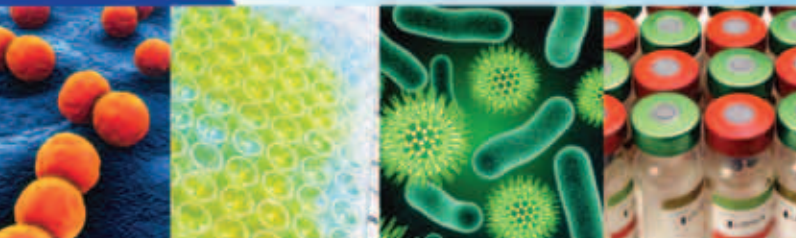
ГК «Космос», проспект Мира, 150



- Эпидемиология нозокомиальных и внебольничных инфекций в России
- Терапия инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
- Инфекционный контроль и стратегии предотвращения распространения антибиотикорезистентности
- Обзор современных международных и российских рекомендаций по лечению
- Перспективы антимикробной терапии и профилактики различных инфекций

Секретариат:

214019, Смоленск, а/я 60 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Эл. почта: conference@antibiotic.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)
Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
Международное общество по химиотерапии (ISC)
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Ведение больных после радиоволновых вмешательств в полости глотки

М.В. Гунчиков, М.Г. Лейзерман

Адрес для переписки: Михаил Викторович Гунчиков, gunchikov@mail.ru

В статье описан опыт профилактики послеоперационных осложнений у 168 пациентов, перенесших радиоволновые вмешательства в полости глотки, при помощи препарата Гексорал в форме аэрозоля (гексэтидин). Показана клиническая эффективность местного применения гексэтидина, выразившаяся в снижении интенсивности болевого синдрома, ускоренном очищении раны и уменьшении обсемененности микрофлорой.

Ключевые слова: радиоволновые вмешательства в полости глотки, гексэтидин, Гексорал аэрозоль

Наиболее важной задачей для хирурга является обеспечение и проведение операции. В это понятие входит предоперационное обследование, подготовка к оперативному вмешательству, анестезиологическое пособие и ведение послеоперационного периода. Прооперировав пациента, врач зачастую назначает стандартную симптоматическую терапию, рассчитывая на качество проведенной операции и иммунологические возможности организма.

Это же относится и к вмешательствам в полости глотки, после которых обычно назначаются местные или системные антибиотики, магнитотерапия, иглорефлексотерапия, диета, полоскания [1]. Следует иметь в виду, что эта зона обильно иннервирована, имеет развитую кровеносную и лимфатическую сеть. Через глотку в организм поступает питание, осуществляется воздухообмен, защитная, выделительная и дыхательная функции. От того, как больной переносит сложный пос-

леоперационный период, зависит не только его ближайшее самочувствие, но и – в значительной степени – результат всего комплекса лечения. При этом научных работ, посвященных медикаментозному обеспечению послеоперационного периода, очень мало [2]. У пациентов, перенесших хирургические вмешательства в полости глотки, обычно возникает боль в горле, усиливающаяся при глотании, слюнотечение, нарушение голосообразования, повышение температуры, недомогание. Чтобы исключить отрицательное влияние этих факторов на организм и облегчить состояние больного, назначается соответствующая симптоматическая и патогенетическая терапия. Под нашим наблюдением находилась группа пациентов, перенесших следующие операции: тонзиллэктомию (56 пациентов), увулопалатомезию (45 пациентов), сомноластику (33 пациента), радиодеструкцию язычной миндалины (34 пациента). Все они были предварительно обследо-



ны (осмотр ЛОР-органов включал в себя переднюю риноскопию, фарингоскопию, непрямую ларингоскопию, отоскопию). Во время фарингоскопии уделялось особое внимание состоянию мягкого нёба и язычка. Регистрировали низкое или высокое положение свободного края мягкого нёба, толщину мягкого нёба, длину и толщину язычка, ширину задних нёбных дужек, наличие избыточных складок, изменение слизистой оболочки на боковых и задней стенках глотки, степень увеличения нёбных миндалин и языка. Фиброэндоскопическое исследование полости носа, носоглотки, глотки и гортани выполнялось под местной анестезией гибким эндоскопом фирмы Karl Storz. Обращали внимание на состояние и размеры задних концов нижних носовых раковин, наличие аденоидных вегетаций, размеры глоточной, трубных, нёбных и язычной миндалин.

Выполнялись функциональные пробы Мюллера (во время эндоскопического исследования пациента просили сделать форсированный вдох с закрытым носом и ртом). У всех пациентов брали мазки из зева для определения флоры и чувствительности к антибиотикам. Тонзиллэктомия выполнялась в стационаре, остальные вмешательства – амбулаторно. В процессе всех операций для разрезов и коагуляции использовалась радиочастотная аппаратура (Surgitron) (рис. 1). Выбор данного оборудования обусловлен тем, что именно хирургическая радиоволна позволяет оперировать в практически сухом операционном поле, с малой потерей крови и достаточно быстрым заживлением раны. Частота 3,8 МГц является оптимальной как для разрезов, так и для коагуляции мягких тканей, что доказано экспериментально [3] и клинически [4].

При тонзиллэктомии выделение миндалин проводилось специальным распатором-отсасывателем, который обеспечивал коагуляцию мелких сосудов и осушал операционное поле. После полного выде-

ления миндалин накладывалась радиоволновая петля и отсекался нижний полюс (режим «разрез плюс коагуляция» при мощности 5–6 единиц). Если в тонзиллярной нише наблюдалась кровоточивость тканей, производили обработку поверхности шариковым коагулятором в режиме «коагуляция» при мощности 5 единиц (рис. 2).

Показанием к выполнению увулопалаторезекции при лечении ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) было значительное увеличение мягкого нёба, гипертрофия нёбного язычка по длине (свыше 14 мм) и/или ширине (свыше 10 мм), уменьшение размеров заднего орофарингеального пространства, наличие широких нёбных дужек, отрицательная проба Мюллера.

Увулопалаторезекция выполнялась под местным обезболиванием (обычно 1%-ным раствором лидокаина 10,0 мл) при помощи радиоволнового электрода в виде иглы, которым резецировалась часть задних нёбных дужек, нижняя часть нёбной занавески и язычка. Режим вмешательства – «разрез плюс коагуляция» (рис. 3). Сомнопластика производилась также амбулаторно при помощи клювовидного электрода, который вводился в толщу мягкого нёба и выдерживался в трех его точках в режиме «коагуляция» в течение 18–20 секунд (рис. 4).

Радиочастотная редукция язычной миндалины была произведена у 34 пациентов с выраженным диффузным увеличением миндалин, которое клинически проявлялось упорным сухим кашлем, чувством «инородного тела» в горле, нарушением глотания. Для этого применялся также клювовидный электрод, который вводился в строму миндалин из 4–5 точек. При режиме «коагуляция» экспозиция воздействия занимала 18–20 секунд (рис. 5).

После всех вмешательств мы рекомендовали больным щадящую диету, ограничение физических и речевых нагрузок. В качестве местной терапии использовали Гексорал аэрозоль для местного

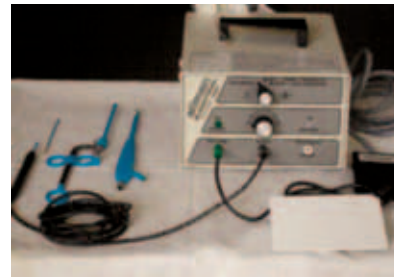


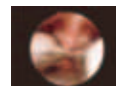
Рис. 1. Аппарат для радиочастотной хирургии Surgitron



Рис. 2. Тонзиллэктомия



Схема выполнения увулопалаторезекции



До операции



После радиоволновой увулопалаторезекции

Рис. 3. Радиоволновая увулопалаторезекция



Подслизистый игольчатый электрод для сомноластики (Submucosal UPP needle Electroderm)

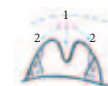


Схема сомноластики: 1 – точки введения анестетика 2 – направления введения электрода



Введение электрода в нёбную занавеску

Рис. 4. Сомнопластика



Рис. 5. Радиочастотная редукция язычной миндалины



применения по 1 дозе 2–3 раза в день в первые три дня после операции, а затем – по показаниям – до 10-го дня.

Активным веществом препарата Гексорал аэрозоль является гексэтидин, который хорошо адгезируется на слизистой оболочке и практически не всасывается. Гексэтидин уничтожает бактериальную и грибковую флору, оказывает анестезирующее действие. Для оценки эффективности проводимого послеоперационного лечения мы учитывали выраженность болевого синдрома, температурную реакцию, толщину и распространение фибриновых налетов, время очищения раны, состояние подчелюстных и шейных лимфоузлов. С целью объективизации получаемых результатов мы использовали визуально-аналоговую 10-балльную шкалу, по которой пациенты оценивали свои ощущения, а лечащий врач отмечал данные объективного осмотра в первый, третий, пятый и десятый день после операции. Цифровые данные суммировали и получали средние значения.

Для исследования микробного пейзажа использовали мазки из области вмешательства до опе-

рации, а затем на пятый и десятый день послеоперационного периода. Оказалось, что флора до радиочастотного воздействия была представлена следующими микроорганизмами: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*, что соответствует литературным данным [5], при этом микробная обсемененность характеризовалась как «выраженная». После проведения вмешательства и назначения препарата Гексорал в форме аэрозоля обсемененность после тонзилэктомии значительно уменьшилась на 5-й день и расценивалась как «умеренная» в 47 случаях из 56, после увулопалаторезекции стала «умеренной» в 40 случаях из 45, после сомнопластики – у 29 пациентов из 33 и после радиодеструкции язычной миндалины – у 28 больных из 34.

На 10-й день послеоперационного периода (и, соответственно, использования Гексорала) у большинства пациентов флора была в основном представлена монокультурой (чаще – *Staphylococcus epidermidis*), обсемененность характеризовалась как «низкая» или «умеренная», а у 15% пациентов флора вообще не высевалась.

По нашему мнению, это зависело не только от элиминации воспалительного очага вследствие вмешательства, но и от воздействия препарата Гексорал аэрозоль.

Оценка пациентами своих ощущений и объективные данные, полученные при фарингоскопии, имели похожую динамику. Так, на 5-й день после тонзилэктомии средняя оценка по визуально-аналоговой шкале составила 6,9 балла, после увулопалаторезекции – 6,4 балла, после сомнопластики – 4,3 балла, после редукции язычной миндалины – 5,2 балла.

К 10-му дню послеоперационного периода у всех больных показатели колебались от 2,0 до 3,5 баллов. Для профилактики послеоперационных осложнений у больных, перенесших радиоволновые вмешательства в полости глотки, мы использовали хорошо зарекомендовавший себя и широко используемый в амбулаторной и клинической практике препарат Гексорал в форме аэрозоля и получили достаточно выраженный эффект, который проявлялся в снижении интенсивности болевого синдрома, ускоренном очищении раны и уменьшении обсемененности микрофлоры. ☺

Литература

1. Бабияк В.И., Накатис Я.А. Клиническая оториноларингология. СПб.: Гиппократ, 2005. 797 с.
2. Ена Е.Н. Радиоволновая хирургия доброкачественных новообразований носа, глотки и гортани: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 147 с.
3. Maness W.L., Roeber F.W., Clark R.E. et al. Histologic evaluation of electrosurgery with varying frequency and waveform // J. Prosthet. Dent. 1978. Vol. 40. № 3. P. 304–308.
4. Савельев В.С. Радиохирurgical прибор «Сургитрон» (информ. письмо). М., 1996. 3 с.
5. Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Лучишева Ю.В. Сочетанная местная терапия при остром фарингите // Фарматека. 2008. № 4. С. 75–78.

Management of patients after radiofrequency interventions in the pharyngeal cavity

M.V. Gunchikov, M.G. Leyzerman

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Contact person: Mikhail Viktorovich Gunchikov, gunchikov@mail.ru

Clinical efficacy of Gexoral (hexetidine) aerosol for the prevention of post-surgery complications was studied after radiofrequency interventions in the pharyngeal cavity in 168 patients. Treatment with hexetidine was associated with decreased intensity of pain syndrome, accelerated wound cleansing and reduced bacterial load.

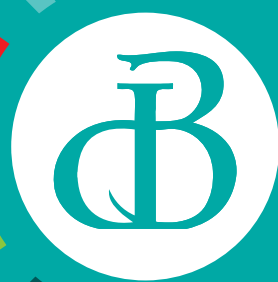
Key words: radiofrequency interventions in the pharyngeal cavity, hexetidine, Gexoral aerosol



Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА»
ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫСТАВОК НА 2013 ГОД

14 марта	Ежегодная научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины» и специализированная выставка «Лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа» <i>Адрес и место проведения:</i> 119034, Москва, Дом ученых, ул. Пречистенка, д. 16
28–29 марта	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (совместно с совещанием профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре) <i>Адрес и место проведения:</i> Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
4–5 апреля	IV Всероссийская конференция с международным участием «Медицинское образование и вузовская наука – 2013» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
12–13 апреля	I Всероссийский конгресс «Традиционная медицинская система Аюрведа. Применение методов Аюрведы во врачебной практике» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
15–18 апреля	Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринохирургия» и специализированная выставка «Медицинская продукция и лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа» <i>Адрес и место проведения:</i> ЦКК, Первая Университетская клиническая больница № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1
11 июня	Научно-практическая конференция «Боль в спине» и специализированная выставка «Боль в спине – междисциплинарная проблема» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
27–29 июня	X Конгресс российского общества ринологов и специализированная выставка «Медицинская продукция и лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа» <i>Адрес и место проведения:</i> Гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Альфа», Измайловское шоссе, д. 71, корп. 1А
19–20 сентября	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
26–27 сентября	Научно-практическая конференция с международным участием «Реабилитация и профилактика – 2013» (в медицине и психологии) <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
26–28 сентября	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Стратегия персонифицированной диагностики и лечения во фтизиопульмонологии» <i>Адрес и место проведения:</i> Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии
17–18 октября	IX Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
24–25 октября	III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Остеосинтез лицевого черепа» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
28–29 октября	III Научно-практическая конференция с международным участием «Разработка и регистрация лекарственных средств. Реализация стратегии Фарма 2020» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
Октябрь–ноябрь	Российская научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Головная боль – 2013» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
7 ноября	Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматокосметологии» Специализированная выставка «Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога и дерматокосметолога» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
20–21 ноября	V Всероссийский съезд (Национальный конгресс) по медицинскому праву <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
28 ноября	Научно-практическая (on-line) конференция «Мониторинг качества лабораторных исследований в клинико-диагностических лабораториях. Итоги 2012 года» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр, аудитория № 265
Ноябрь	Научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина» и специализированная выставка «Психофармакотерапия психосоматических расстройств» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
4 декабря	Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Экология мозга» <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр

30 мая —
01 июня 2013
Москва, ГК «Измайлово»



КОНГРЕСС РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ РОССИИ И СТРАН СНГ

Здесь получают знания
для эффективного управления

www.forumzdrav.ru



Организатор



Открытый Диалог
Знания для эффективного управления



ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Партнеры



eventvision

Организатор Конгресса: www.od-group.ru; e-mail: orgcom@od-group.ru; тел.: (495) 287-88-77



Случай рецидивирующего варианта течения экзогенного аллергического альвеолита

Н.Н. Макарьянц, Н.Г. Демьяненко, Л.Н. Лепеха

Адрес для переписки: Наталья Николаевна Макарьянц, roman4000@yandex.ru

Пациентка Г., 57 лет, находилась на обследовании и лечении в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН (ФГБУ ЦНИИТ РАМН) в течение 50 дней (с 15 сентября 2010 г. по 11 ноября 2010 г.). Она постоянно проживает в г. Москве. Работая бухгалтером, имеет длительный контакт с бумагами и бумажной пылью. В 2009 г. отметила появление приступов затрудненного дыхания и сухого приступообразного кашля во время работы. Пульмонологом по месту жительства был установлен диагноз бронхиальной астмы и назначен Симбикорт 160/4,5 дважды в сутки, который она принимала ежедневно. До 2010 г. ее состояние оставалось стабильным, вышеописанные симптомы не беспокоили.

В июне 2010 г. появилась лихорадка до 39 °С, но респираторных жалоб больная не предъявляла. После обращения к терапевту по месту жительства был установлен диагноз пневмонии, назначена терапия моксифлоксацином

Рассмотрен случай рецидивирующего течения экзогенного аллергического альвеолита грибковой этиологии, эффективно леченного системными глюкокортикостероидами и противогрибковыми препаратами. Продемонстрирована сложность диагностики аллергического альвеолита, важность морфологического исследования биоптатов легочной ткани и правильной интерпретации полученных данных.

Ключевые слова: экзогенный аллергический альвеолит

в течение 7 дней с отрицательным эффектом: на фоне сохраняющейся лихорадки присоединились одышка, кашель и боли в грудной клетке. 2 июля 2010 г. пациентка была госпитализирована в одну из клиник г. Москвы. При поступлении состояние оценивалось как средней тяжести, наблюдалась одышка при незначительной физической нагрузке. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) при спирографическом исследовании составлял 53% должной величины (% д.в.), установлено наличие дыхательной недостаточности (ДН) 2-й степени.

При рентгенологическом исследовании была выявлена очаговая инфильтрация средних и нижних отделов обоих легких, что подтвердилось при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис. 1, 2).

На этом основании больной был установлен диагноз «двусторонняя внебольничная пневмония», назначено лечение цефтриаксоном и кларитромицином без положительного эффекта. Затем комбинацию антибактериальных препаратов заменили на рифампицин и ципрофлоксацин. Через 12 дней после антибактериальной



терапии (14 июля 2010 г.) было отмечено ухудшение самочувствия, нарастание в гемограмме СОЭ (скорость оседания эритроцитов) до 60 мм/ч, появление лейкоцитоза (10×10^9), палочкоядерного сдвига до 10%. При рентгенографии зарегистрировано появление нового фокуса в левом легком и полости деструкции (рис. 3).

Выполненная в это время бронхоскопия патологии в бронхах не выявила, комплекс биопсий не проводился. На основании клинических и рентгенологических данных диагноз был изменен на метастатическую септическую пневмонию, и назначена комбинация антибактериальных препаратов «Меронем + Бисептол + рифампицин». Однако, несмотря на усиление антимикробной терапии, состояние пациентки ухудшалось, одышка соответствовала 3-й степени, рентгенологически отмечалось усиление инфильтрации в легочной ткани с обеих сторон, полость деструкции по-прежнему сохранялась. Установленный диагноз вызывал сомнения, нуждался в пересмотре. В дифференциально-диагностический ряд были включены системный васкулит, бронхиолоальвеолярный рак (БАР), септи-

ческий или инфарктный генез поражения легких. Нужно отметить, что в связи с тяжелым состоянием больной на тот момент какие-либо инвазивные методы исследования (в том числе получение биопсии легкого) выполнить не представлялось возможным. У больной исследовали кровь на ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody – антитела к цитоплазме нейтрофилов), антиядерные антитела, LE-клетки (клетки красной волчанки), онкомаркеры, антитела к хламидийной и микоплазменной инфекции – результаты отрицательные. Проведено доплеровское исследование сосудов – признаков тромбоза не обнаружено. В мокроте получен однократно рост грибов рода *Candida* (10×10^9), но противогрибковая терапия не назначалась. Через 3 недели после начала заболевания (27 июля 2010 г.) все антибактериальные препараты были отменены и назначены системные глюкокортикостероиды в дозе 32 мг в сутки, что составило 8 таблеток Метипреда. Самочувствие пациентки улучшилось, нормализовалась температура тела, уменьшилась одышка, рентгенологически отмечена положительная динамика (рис. 4).

Это дало возможность выполнить ВАТС(видеоассистированная миниторакотомия)-биопсию легкого, которая была произведена 5 августа 2010 г. При морфологическом исследовании материалов легочной биопсии обнаружено утолщение межальвеолярных перегородок, наличие фокусов хронического воспаления, утолщение стенок артерий. Заключение – пневмония.

Тем не менее больная продолжала получать терапию Метипредом, состояние ее улучшилось, была получена положительная рентгенологическая динамика (рис. 5), и 24 августа 2010 г. она была выписана из стационара. Диагноз при выписке: «Двусторонняя внебольничная пневмония тяжелого течения с явлениями деструкции. ДН 2. Бронхиальная астма, персистирующая, вне обострения».

В дальнейшем пациентка по рекомендации врачей медленно редуцировала дозу Метипреда, а в сентябре 2010 г. полностью отменила и приступила к работе. Однако через 2 недели отметила появление одышки и возобновление лихорадки до 38 °С. Выполнила по собственной инициативе КТ ОГК, где было выявлено рассасывание фокусов в верхних и ниж-



Рис. 1. Рентгенография 2 июля 2010 г. Массивная инфильтрация в средних и нижних отделах обоих легких

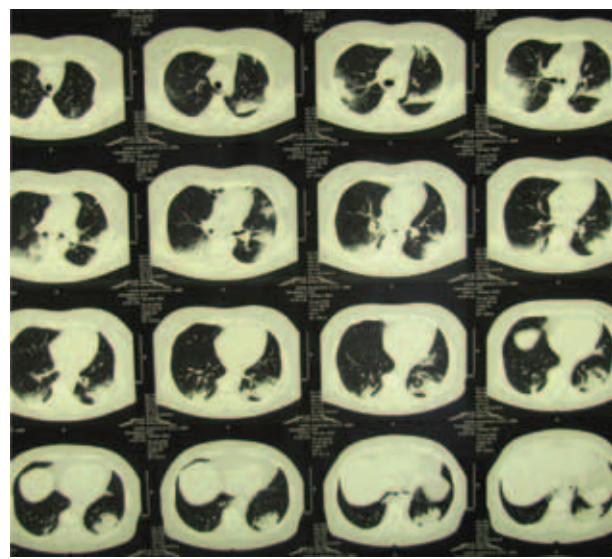


Рис. 2. КТ ОГК 2 июля 2010 г. Множественные участки уплотнения легочной ткани в верхних, средних и нижних отделах обоих легких



них долях обоих легких (по сравнению с июлем 2010 г.) и появление новых фокусов инфильтрации в новых участках (С1, 2, 3 справа и С1, 2, 5 слева), зарегистрировано увеличение лимфоузлов парааортальной группы (рис. 6).

Обратилась за помощью в ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН.

При поступлении в ЦНИИТ в сентябре 2010 г., то есть через 8 недель от начала заболевания, состояние больной оценивалось как средней тяжести, ее беспокоили одышка при незначительной физической нагрузке, субфебрилитет – 37,5 °С. Аускультативно в легких с обеих сторон в нижних отделах выслушивалась крепитация, в гемограмме регистрировалась лимфопения 13% при общем количестве лейкоцитов 10,6, СОЭ 143 мм/ч. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) обращало на себя внимание снижение как объемных, так и скоростных показателей: ЖЕЛ – 78% д.в., ОФВ₁ – 73% д.в., МОС75, МОС50, МОС25 – 52, 49, 82% д.в. соответственно, РО₂ – 65 мм рт. ст., РСО₂ – 31 мм рт. ст. Отмечалось снижение диффузионной способности легких (Diffusing Lung Capacity for Carbon Monoxide, DLCO) – 58,6 – и коэффициента диффузии (DLCO adjusted according to alveolar volume, DLCO/VA) до 73,1. Нами был сделан запрос материалов легочной биопсии, выполненной у больной в августе 2010 г. На гистологических препаратах было обнаружено значительное нарушение структуры легкого за счет массивного легочного фиброза межальвеолярных перегородок, вокруг сосудов и бронхов различного калибра. Отмечена лимфоидно-макрофагальная инфильтрация стромы с примесью значительного количества эозинофилов. Под плеврой обнаружены скопления одноядерных макрофагов и гигантских клеток типа инородных тел. Гистологическое заключение – экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), активная фаза.

Учитывая полученные данные, был начат поиск возможных этиологических факторов экзогенного

аллергического альвеолита. При беседе с больной было установлено, что заболевание возникло в летний период, во время жары. Помещение, в котором она обычно находилась во время работы, плохо проветривалось, так как кондиционер был старым, не проходил регулярного технического контроля. Установлено также, что после выписки из стационара в конце августа 2010 г. она вновь вернулась на работу в прежние условия труда. Нами была заподозрена грибковая этиология ЭАА, тем более что в анамнезе (в июле 2010 г.) имелось указание на рост дрожжеподобных грибов из мокроты. Поскольку на момент нахождения пациентки в ЦНИИТ мокроту она не выделяла, было проведено серологическое исследование крови на грибы, которое показало крайне высокий уровень антител к маннану (антиген клеточной стенки) грибов рода *Candida* – 5000 пг/мл, при норме менее 0,05 пг/мл.

Таким образом, пациентке Г. был установлен клинический диагноз: «Экзогенный аллергический альвеолит грибковой этиологии, рецидивирующее течение. Активная фаза. ДН I. Бронхиальная астма, частично контролируемая».

Начато следующее лечение: Метипред 16 мг в сутки (4 таблетки), кетоконазол (Низорал) по 0,2 г дважды в сутки, экстракорпоральные методы гемокоррекции (плазмаферез № 3 с интервалом в 5 дней). Терапия Метипредом в указанной дозе проводилась в течение 2 месяцев с последующим постепенным снижением до полной отмены. Терапия кетоконазолом – в течение 2 недель 0,4 г, затем 0,2 г однократно в сутки в течение 2 месяцев. Через 3 дня от начала терапии нормализовалась температура тела, через 2 недели уменьшилась одышка. Нормализовались показатели клинического анализа крови, происходило улучшение показателей ФВД: ОФВ₁ возрос до 89% д.в., ЖЕЛ – до 93% д.в. Положительная динамика при КТ ОГК была отмечена через 4 недели от начала те-



Рис. 3. Рентгенография от 14 июля 2010 г. Появление нового фокуса инфильтрации с полостью деструкции в левом легком



Рис. 4. Рентгенография перед VATS-биопсией легкого. Положительная динамика в виде исчезновения полости деструкции и незначительного уменьшения инфильтративных изменений справа и слева. После 8 дней приема Метипреда



Рис. 5. Рентгенография при выписке (24 августа 2010 г.). Положительная динамика в виде значительного уменьшения инфильтративных изменений в легких с обеих сторон. После одного месяца лечения Метипредом

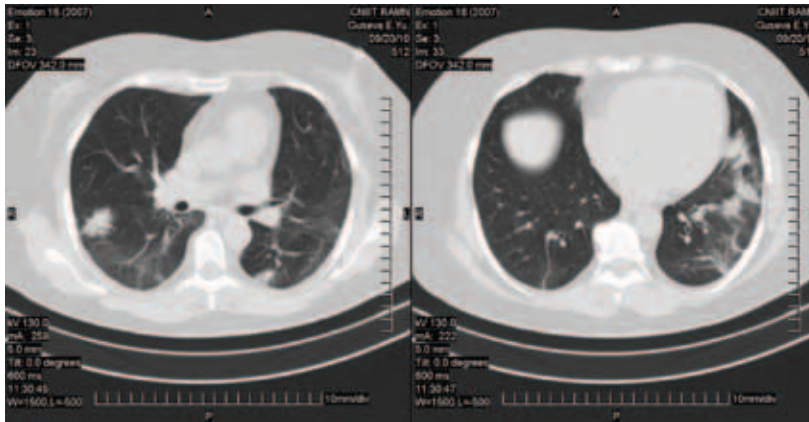


Рис. 6. КТ органов грудной клетки при обращении в ФГБУ ЦНИИТ РАМН. Рецидив заболевания. Появление новых фокусов инфильтрации в новых зонах обоих легких. Увеличение лимфоузлов парааортальной группы

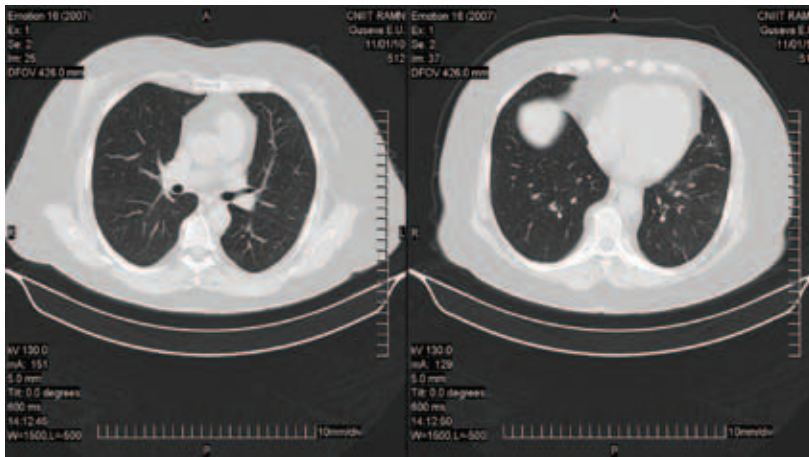


Рис. 7. КТ при выписке из ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН (4 недели терапии). Полное рассасывание инфильтративных изменений в легких с обеих сторон на фоне комплексной глюкокортикостероидной и противогрибковой терапии

рапии в виде практически полного рассасывания фокусов инфильтрации (рис. 7). Таким образом, представленный клинический пример демонстри-

рует одну из множества форм и вариантов течения ЭАА, сложность диагностики этого заболевания, которое может протекать под «масками» многих легочных

процессов. В данном конкретном случае болезнь в дебюте имела большое сходство с пневмонией: респираторные симптомы, рентгенологическая картина, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, палочкоядерный сдвиг в крови свидетельствовали в пользу этого диагноза. Однако при наличии двустороннего легочного процесса, особенно при неэффективности стартовой антибактериальной терапии, следует помнить о высокой степени вероятности развития иммунокомплексного воспаления, тем более что у данной больной в анамнезе имелось указание на наличие бронхиальной астмы. В данном случае схема антимикробной терапии неоднократно менялась, что привело к прогрессирующему ухудшению состояния пациентки. И только назначение кортикостероидных препаратов дало положительный результат. Вместе с тем этиотропное (противогрибковое) лечение не проводилось, и поэтому при повторном контакте с аллергеном возник рецидив заболевания. Данное наблюдение показывает также, насколько важную роль в диагностике ЭАА занимает морфологическое исследование биоптатов легочной ткани и правильная интерпретация полученных данных. В результате пересмотра гистологических препаратов воспалительный процесс был верифицирован как экзогенный аллергический альвеолит и проведено эффективное комплексное лечение с учетом этиологии и варианта течения ЭАА. ☺

Clinical case of recurrent exogenous allergic alveolitis

N.N. Makaryants, N.G. Demyanenko, L.N. Lepekha

Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Natalya Nikolayevna Makaryanz, roman4000@yandex.ru

The authors present clinical case of recurrent exogenous allergic alveolitis due to fungi successfully treated with systemic corticosteroids and antigungal agents. Diagnosis difficulties in allergic alveolitis and importance of adequate morphologic examination of biopsy material are demonstrated.

Key words: exogenous allergic alveolitis



Уральский федеральный округ
Полномочный представитель
Президента России



Правительство
Свердловской
области



Евразийский конгресс Медицина, фармация и общественное здоровье 2013

с международным участием

г. Екатеринбург, 21-23 мая 2013 года,
ЦМТЕ, ул. Куйбышева, 44

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

I. Актуальные вопросы применения лекарственных средств в:

- акушерстве и гинекологии
- аллергологии
- вакцинопрофилактике
- гастроэнтерологии
- дерматовенерологии
- иммунологии
- кардиологии
- косметологии
- неврологии и психиатрии
- нефрологии
- онкологии
- офтальмологии
- педиатрии и неонатологии
- пульмонологии
- реаниматологии и анестезиологии
- репродуктологии
- стоматологии
- терапии
- урологии
- эндокринологии

II. Фармация и общественное здоровье:

- Актуальные вопросы законодательства в области надлежащей фармацевтической практики.
- Современные достижения экспериментальной и клинической фармакологии, фармацевтической химии и технологий.

Интеграция наук во имя человека

Генеральный спонсор **NUTRICIA**
A DANONE COMPANY

Главные спонсоры **TEVA** **Baxter**

Информационная поддержка **МЕДФОРУМ**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Фармацевтический
ВЕСТИНИК

КАТЕГОРИЯ
БУДЬ ЗДОРОВ!
ВАША СЕМЕЙНАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЗДОРОВЬЯ



Оператор Конгресса
Группа компаний «ММ Форум» (ООО «ММ») — организатор
крупномасштабных мероприятий в сфере здравоохранения на Урале
Телефон: (343) 348-61-74, 348-45-81
www.2mforum.ru e-mail: med@ymama.ru



Ведение пациентов с бронхообструктивным синдромом

Комплексное обсуждение актуальных аспектов диагностики и лечения пациентов с бронхообструктивным синдромом состоялось 24 октября 2012 г. в рамках XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Известные пульмонологи – заведующий научно-клинической лабораторией пульмонологии НИМСИ МГМСУ, профессор К.А. Зыков, главный детский пульмонолог Минздрава РФ, профессор Ю.Л. Мизерницкий и профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета МГМСУ Г.Л. Юренев – выделили наиболее важные для практической деятельности пульмонологов, терапевтов и педиатров проблемы: преобладание острых респираторных вирусных заболеваний как причин бронхообструктивного синдрома у детей младшего возраста, частое латентное течение бронхообструкции при хронических обструктивных заболеваниях легких у взрослых, ошибки диагностики бронхообструкции и кашля. Говоря о лечении пациентов с бронхообструктивным синдромом, докладчики подчеркнули, что комбинирование бронхолитических препаратов двух классов, например, бета-адреномиметика фенотерола и блокатора м-холинорецепторов ипратропия бромида в препарате Беродуал (компания «Берингер Ингельхайм»), позволяет использовать более низкие дозировки с высокой эффективностью и меньшими побочными эффектами при бронхиальной астме и ХОБЛ у взрослых, а также при лечении детей раннего возраста. При бронхообструктивном синдроме, с учетом нарушения мукоцилиарного клиренса в патогенезе, рекомендована муколитическая терапия, в частности амброксолом (препарат Лазолван), которая особенно востребована у детей раннего возраста в связи с узостью дыхательных путей.

Кашель и бронхообструктивный синдром

В России принято характеризовать бронхообструктивный синдром как симптомокомплекс нарушения бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения, проявляющийся кашлем, экспираторной одышкой и приступами удушья. Открывая симпозиум докладом «Кашель и бронхообструктивный синдром», профессор Кирилл Алексеевич ЗЫКОВ (доктор ме-

дицинских наук, лаборатория пульмонологии НИМСИ МГМСУ, лаборатория иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК) рассмотрел патогенез и классификацию бронхообструктивного синдрома. Механизмы бронхообструкции включают бронхоконстрикцию, образование слизистых пробок (из-за гиперсекреции и дискринии), отек бронхиальной стенки, ремоделирование бронхиальной стенки и перестрой-

ку воздухоносных путей в результате хронического воспаления, развитие эмфиземы при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Бронхообструкция может быть локальной (слизистой пробкой, инородным телом и др.) или генерализованной, как при хронических заболеваниях легких: бронхиальной астме, ХОБЛ и эмфиземе легких. Патогенез формирования обструкции при этих заболеваниях, объединенных в триаду хронических обструктивных заболеваний легких, принципиально различен, но у многих пациентов



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

они перекрываются между собой, что реально представляет серьезную проблему в нашей практической деятельности.

По течению выделяют острый и хронический бронхообструктивный синдром. Бронхообструктивный синдром может протекать латентно или с выраженной симптоматикой. «Ранняя диагностика бронхообструктивного синдрома дает нам возможность более эффективно лечить наших пациентов, – комментирует профессор К.А. Зыков. – Однако в клинической практике врачами чаще наблюдаются больные с III стадией ХОБЛ, у которых уже есть выраженная одышка, тогда как пациенты с более ранними стадиями заболевания редко обращаются к врачам». ХОБЛ обязательно протекает с наличием бронхообструктивного синдрома – это входит в определение заболевания, но не означает, что у больных ХОБЛ обязательно должны быть кашель, одышка или удушье в той или иной комбинации. 30% больных ХОБЛ I или II стадии с уже фиксированной бронхообструкцией попадают в бессимптомную фазу болезни. Это приводит к «недиагностике» ХОБЛ в 50–88% случаев.

Говоря о бронхообструктивном синдроме, помимо бронхообструкции как таковой, которую нужно активно выявлять, существует еще второе слагаемое – кашель. Хотя этот симптом может быть и при необструктивных заболеваниях легких, кашель, особенно по ночам и ранним утром, позволяет заподозрить обратимую бронхообструкцию у пациентов и помочь в диагностике бронхиальной астмы, при которой хроническое воспаление вызывает гиперреактивность бронхов. При ХОБЛ персистирующее ограничение воздушного потока ассоциировано с воспалением в воздухоносных путях и легких в ответ на раздражающие частицы или газы (рекомендация GOLD 2011 (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ)).

При ведении больного с кашлем важно учитывать, что существует очень много причин кашля, которые не связаны с изменениями легких и бронхов. Это и аллергические заболевания, и кардиологическая патология, и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др. Так, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь вызывает до 15–20% случаев хронического кашля. Это состояние обязательно необходимо выявлять и корректировать у больных с кашлем. Также надо учитывать, что кашель может быть вызван приемом бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Среди внелегочных причин хронического кашля на первом месте стоит хронический ринит, вызывающий до 20–25% случаев хронического кашля. К легочным причинам кашля в первую очередь относятся хронический бронхит, ХОБЛ и бронхиальная астма.

Каковы основные ошибки диагностики причин кашля? К ним докладчик отнес отсутствие диагностического поиска у курящих пациентов, игнорирование внелегочных причин кашля, изменение последовательности тестов (например, проведение мультиспиральной компьютерной томографии до функциональных тестов), отказ от фибробронхоскопии при неустановленной причине кашля, неучитывание приема лекарств и переоценка психогенного кашля. Нельзя игнорировать и то, что кашель может быть вызван несколькими причинами.

Хотя многие врачи применяют муколитические препараты при лечении больных ХОБЛ или бронхиальной астмой, в современных руководствах содержится мало информации о целесообразности муколитической терапии при этих заболеваниях, поскольку пока не хватает доказательной базы исследований. Рассматривая современные обоснования применения муколитических препаратов при борьбе с гиперсекрецией и дис-



Профессор
К.А. Зыков

кринией, как компонентами бронхообструктивного синдрома, профессор К.А. Зыков отметил, что мукоцилиарный клиренс лежит в основе механической и биохимической противоиной защиты бронхов. В качестве двух основных компонентов мукоцилиарного клиренса выделяют реснитчатый аппарат эпителия и секреторную систему воздухоносных путей. Механизмы нарушения клиренса – это повреждение мерцательного эпителия, повышение продукции секрета и повышение вязкости секрета. При тяжелом обострении бронхиальной астмы, как показали результаты электронной микроскопии биоптата слизистой бронхов, представленные профессором К.А. Зыковым, происходит повреждение эпителиоцитов, обнажение базальной мембраны. Именно поэтому важно не допускать обострений и назначать препараты для коррекции мукоцилиарного клиренса. Только после купирования обострения бронхиальной астмы эпителий восстанавливается, начинает выполнять барьерную функцию, и восстанавливается мукоцилиарный клиренс. Говоря о связи прогноза заболевания с выраженностью бронхообструктивного синдрома и частотой обострений, докладчик привел результаты исследования P.R. Burgel и соавт. (2009), свидетельствующие о том, что выраженность хронического кашля и наличие мокроты яв-



ляются факторами риска частых обострений (2 и более обострений на одного пациента в год отмечены у 55% и 22% пациентов с и без хронического кашля и наличием мокроты соответственно ($p < 0,0001$))¹. Большое внимание в своем докладе профессор К.А. Зыков уделил принципам диагностики бронхообструктивного синдрома. Главное – выявить наличие бронхообструктивного синдрома, учитывая клинику и показатели функциональных тестов. Однако это не так просто, поскольку пациент с бронхообструктивным синдромом не обязательно имеет четко очерченные жалобы. На следующем этапе оценивается выраженность бронхообструктивного синдрома, далее выявляется возможная этиология и предрасполагающие к хронизации факторы, в том числе аллергопатология, и факторы риска.

В ходе опроса пациента необходимо выявить наличие приступов удушья и их характеристики. Важно не пропустить такие «эквиваленты» удушья, как затрудненное дыхание с нарушением выдоха, ощущение «свистящего» дыхания, приступообразный надсадный непродуктивный кашель, ощущение одышки по ночам или ранним утром без видимых причин, динамическую одышку, возникающую периодически при резких запахах, усиление ее при физической нагрузке. Опрашивая больного, нужно уточнить наличие диагностических симптомов в анамнезе.

Ключевой метод выявления бронхообструкции – спирометрия. В исследовании T.L. Frank и соавт. (2006) было показано, что у 63,2% пациентов с факторами риска ХОБЛ (103 из 163 пациентов, у которых ХОБЛ не была заподозрена (отсутствовали записи в истории болезни)) данные спирометрии позволили диагностировать это заболевание². На Западе для более полного охвата пациентов с кашлем и одышкой спирометрией в стандартах образования интернистов вводится обязательное обучение функциональным методам исследования, а врачам доступны карманные спирометры, которыми можно воспользоваться, не прибегая к услугам врачей кабинета функциональной диагностики. В лечении бронхообструктивного синдрома на первой позиции стоят бронхолитики. Но, как было показано еще в 1950–60-х гг., бесконтрольное применение высокодозовых неселективных адrenomиметиков сопряжено с повышенным риском летальности³. В этой связи профессор К.А. Зыков обратил внимание аудитории на то, что современные работы доказывают: хотя максимальную бронходилатацию можно достигнуть и монопрепаратами, взяв, например, один бета-адrenomиметик или один антагонист м-холинорецепторов, комбинирование двух классов препаратов позволяет использовать более низкие дозировки с той же эффективностью и меньшими побочными эффектами⁴, причем как при бронхиаль-

ной астме, так и при хроническом бронхите⁵. Таким образом, следует опасаться увеличения дозировок, а не количества используемых классов препаратов.

Для эффективности бронхолитической терапии очень важным представляется способ доставки препаратов в бронхи. Неправильное использование ингаляторов снижает контроль астмы. При использовании карманных ингаляторов частота ошибок у обученных пациентов достигает 30%. Профессор К.А. Зыков подчеркнул, что сразу после обучения больного технике использования ингалятора необходимо несколько раз проверить правильность его действий и осуществлять такую проверку как минимум раз в полгода. Сейчас самыми распространенными средствами доставки бронхолитиков у взрослых являются дозированные карманные аэрозольные ингаляторы. Несмотря на очевидные преимущества (простота использования, компактность, портативность, быстрое дозирование и др.), дозированные аэрозольные ингаляторы подходят далеко не всем пациентам. Так, пожилые пациенты и дети не могут правильно координировать нажатие на клапан с медленным вдохом и задержать дыхание. Порошковые ингаляторы имеют свои преимущества (отсутствие пропеллента, активация вдохом, требуют адекватных усилий пациента), но способны доставить лишь небольшое количество препарата в периферические (малые) дыхательные

¹ Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest*. 2009. Vol. 135. № 4. P. 975–982.

² Frank T.L., Hazell M.L., Linehan M.F. et al. The diagnostic accuracies of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in general practice: The results of the MAGIC (Manchester Airways Group Identifying COPD) study // *Prim. Care Respir. J.* 2006. Vol. 15. № 5. P. 286–293.

³ Inman W.H., Adelstein A.M. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols // *Lancet*. 1969. Vol. 2. № 7615. P. 279–285.

⁴ Donohue J.F. Combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: clinical aspects // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2. № 4. P. 272–281.

⁵ Van Schayck C.P., Folgering H., Harbers H. et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis // *Thorax*. 1991. Vol. 46. № 5. P. 355–359.

⁶ Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 273–282.

⁷ Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer // *J. Pharm. Sci.* 1996. Vol. 85. № 9. P. 960–964.

⁸ Zierenberg B. Optimizing the in vitro performance of Respimat // *J. Aerosol. Med.* 1999. Vol. 12. Suppl. 1. P. S19–S24.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

пути. Для оценки эффективности терапии очень важен размер частиц препарата; а безопасность во многом зависит от степени абсорбции препарата, которая, в свою очередь, меняется в зависимости от размера частиц. Современные бесфреоновые мелкодисперсные аэрозоли содержат существенно более мелкие частицы, чем порош-

ковые ингаляторы. По сравнению с дозированными аэрозольными ингаляторами предыдущего поколения средство доставки бронхолитика Респимат характеризуется большей длительностью существования и меньшей скоростью облака аэрозоля⁶, более высокой степенью депозиции в легких⁷ и более высоким выходом фракций мел-

ких частиц препарата⁸, что обеспечивает более эффективную доставку препарата в легкие. Можно сказать, что Респимат фактически представляет собой карманный небулайзер, который, в отличие от широко распространенных дозированных аэрозолей, практически не вызывает парадоксальный бронхоспазм.

Бронхообструктивный синдром в практике врача-педиатра

Бронхообструктивному синдрому у детей был посвящен доклад профессора Юрия Леонидовича МИЗЕРНИЦКОГО (д.м.н., главный детский пульмонолог Минздрава РФ, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, заведующий отделением пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ). Профессор Ю.Л. Мизерницкий подчеркнул, что очень многие обсуждаемые позиции имеют разные акценты в педиатрии и в терапии. Так, в педиатрии, когда говорят о бронхообструктивном синдроме, чаще имеют в виду острое состояние, в отличие от терапии, где чаще приходится иметь дело с хроническими заболеваниями. У детей они тоже есть, но тем не менее для всех педиатров наиболее актуальна именно острая бронхиальная обструкция. Поскольку термин «бронхообструктивный синдром» собирательный и не может служить самостоятельным диагнозом, в каждом конкретном случае должен быть расшифрован ведущий механизм этой обструкции и уточнен диагноз, лежащий в ее основе. Согласно разработанной Н.А. Геппе и соавт. рабочей классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, самыми частыми этиологическими факторами, вызывающими

бронхообструктивный синдром у детей первых лет жизни, являются острый обструктивный бронхит, бронхиолит и начальное проявление бронхиальной астмы. Возможны и другие причины, но на них приходится не более 5% всех бронхообструктивных заболеваний в практике педиатра⁹. Алгоритм дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома (рис. 1) важен для определения подхода к лечению. Прежде всего, у детей надо отвергнуть механические причины обструкции, то есть аспирацию инородного тела, так как в этом случае требуется бронхоскопия для удаления инородного тела. В других случаях, будь то обструкция инфекционного генеза, когда на фоне респираторной вирусной инфекции по причине узких дыхательных путей и других особенностей детского организма развивается бронхиальная обструкция или бронхообструкция аллергического генеза, требуется комплексная бронхолитическая и противовоспалительная терапия. А если она будет безуспешной и можно подозревать более редкий генез обструкции, потребуются углубленный дифференциальный диагноз. Вероятность обструкции чисто инфекционного генеза у детей уменьшается с возрастом, а вероятность аллергического заболевания (бронхиальной астмы) возрастает. У ребенка старше 4–5 лет инфекци-



Профессор
Ю.Л. Мизерницкий

онный генез повторных бронхообструктивных эпизодов возможен только в качестве казуистики. Патофизиологические механизмы обструкции бронхов у маленького ребенка на фоне респираторной инфекции включают отек и инфильтрацию бронхиальной стенки вследствие вирусного воспаления, гиперсекрецию слизи и десквамацию реснитчатого эпителия, а также бронхоспазм, который развивается как под действием биологически активных веществ, выделяемых в ходе воспалительной реакции, так и нервно-рефлекторно при непосредственном воздействии вируса на нервные окончания и бета-2-адренорецепторы. Каковы принципы терапии острой бронхиальной обструкции у маленького ребенка? Необходимы как можно более раннее начало лечения, адекватная регидратация и кислородная поддержка, основу терапии составляет бронхолити-

⁹ Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Трудный пациент. 2009. № 1–2. С. 35–39.



Существенным преимуществом Лазолвана при обструкции бронхов у детей является возможность применения в ингаляциях через небулайзер. Препарат может применяться у детей с периода новорожденности.

ческое лечение. В ингаляционной терапии у детей, особенно в последние десятилетия, совершила переворот небулайзерная терапия. Небулайзерная техника «эволюционировала» от громоздких ультразвуковых аппаратов до компрессорных и портативных мембранных. Небулайзеры генерируют влажный аэрозоль с высокой респиральной фракцией (доля фракции частиц диаметром 2–5 мкм превышает 50%) с прогнозируемым лечебным эффектом при минимальном участии пациента. Благодаря этим свойствам у детей как в остром состоянии, так и на выходе из него самыми востребованными остаются именно небулайзеры. Если возможность использовать небулайзер отсутствует, в педиатрии совершенно необходимо использование

дыхательных приставок (спейсеров) для аэрозольных препаратов. На сегодня бронхолитическим препаратом номер один у детей и в скорой помощи, и в стационаре, и в домашних условиях является препарат Беродуал – комбинация бета-2-агониста (фенотерола гидробромида) и холиноблокатора (ипратропия бромида). Эти компоненты влияют на различные механизмы бронхоконстрикции, а их сочетанное применение позволяет использовать преимущества обеих составляющих с меньшим риском побочных эффектов. Один миллилитр раствора для ингаляций содержит 20 капель Беродуала (в 1 капле содержится 25 мкг фенотерола и 12,5 мкг ипратропия бромида). Необходимую дозу препарата разводят физиологическим раствором и ингалируют через небулайзер. Детям до 6 лет на 1 ингаляцию назначают до 0,5 мл (10 капель) препарата, или 2 капли/кг массы тела; детям 6–14 лет – 0,5–1,0 мл (10–20 капель). Интервал между ингаляциями составляет 4–6 часов, соответственно, повторять такие ингаляции можно до 4 раз в сутки.

Глюкокортикостероидная терапия назначается в соответствии с тяжестью состояния ребенка. Если раньше речь шла только о пероральных стероидах, то сегодня применяются столь же эффективные, но более безопасные средства ингаляционной терапии. Препаратом выбора является суспензия будесонида через небулайзер, официально разрешенная к применению с возраста 6 месяцев. Важно, что можно сочетать будесонид с Беродуалом в одной ингаляции, и имеются подтверждения хорошего результата такого лечения. Так, по данным С.А. Царьковой, при использовании такой схемы лечения в условиях неотложной помощи у всех детей астматические проявления купировались на амбулаторном этапе¹⁰.

Муколитическая терапия при обструкции бронхов у детей раннего и дошкольного возраста ввиду узости дыхательных путей совершенно необходима. Наличие бронхиальной обструкции всегда ухудшает эвакуацию мокроты и требует сочетанного с бронхолитиками назначения отхаркивающих средств и увлажнения дыхательных путей. При этом использование антигистаминных (I поколения) и атропиноподобных средств у детей нецелесообразно, так как эти препараты обладают «подсушивающим» слизистую оболочку эффектом и сгущают мокроту. У детей старшего возраста мукоактивная терапия дискуссионна. Наиболее перспективными средствами, на взгляд экспертов, являются муколитические препараты на основе амброксола, в частности Лазолван, существенным преимуществом которого является возможность применения в ингаляциях через небулайзер. Препарат может применяться у детей с периода новорожденности. Будучи активным метаболитом бромгексина, амброксол эффективнее его и быстрее оказывает терапевтический эффект – начинает действовать уже через полчаса после приема, сохраняет свое действие в течение 6–12 часов, максимального эффекта достигает уже на 2–3-и сутки. Важно, что разжижение мокроты не сопровождается увеличением ее объема, а при одновременном назначении с антибиотиками достигается синергичный эффект. Механизмы действия амброксола очень разнообразны. Главное – это разжижение трахеобронхиального секрета за счет расщепления кислых мукополисахаридов. Кроме того, под воздействием препарата происходит усиление секреции гликопротеидов, активация движения ресничек мерцательного эпителия, повышение синтеза и секреции сурфактанта, торможение его распада. Амброксол оказыва-

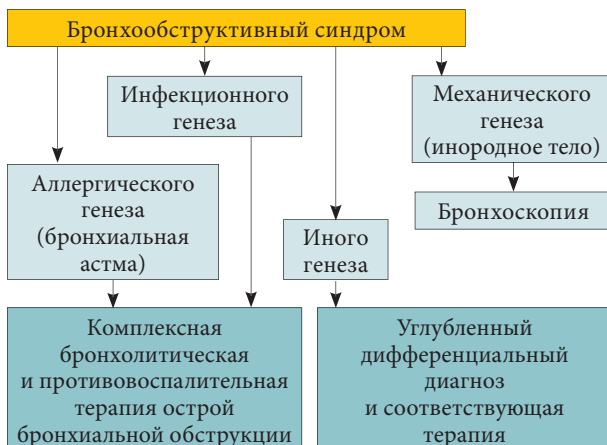


Рис. 1. Алгоритм дифференциального диагноза и подходы к терапии острой бронхиальной обструкции у детей

¹⁰ Царькова С.А., Абеlevич М.М. Небулизированный будесонид (суспензия Пульмикорта) при острой обструкции дыхательных путей у детей // Педиатрическая фармакология. 2003. № 2. С. 36–39.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

ет также противовоспалительное действие, обладает антиоксидантными свойствами, а после курса лечения отмечается повышение уровня секреторного иммуноглобулина А. Недавно было описано местное обезболивающее действие препарата за счет ингибирования натриевых каналов в клеточных мембранах нервных волокон. В педиатрической практике важно, что лекарственные формы препарата рассчитаны на разные возрастные категории: помимо раствора для ингаляций Лазолван имеет формы сиропа для детей, пастилок для рассасывания, которые можно применять с 6 лет, и таблеток для взрослых.

Антибиотикотерапия при бронхообструктивном синдроме у детей ограничивается строгими показаниями (лихорадка выше 38 °С длительностью более 2–3 дней,

выраженная интоксикация, невозможность исключить бактериальные осложнения, прежде всего пневмонию и бронхит), а также при затяжных не купирующихся в течение 12–24 часов обструктивных состояниях (астматическом статусе). Учитывая частоту провокации обструкции атипичными возбудителями (микоплазмами и хламидиями), а также частоту грибковой сенсибилизации, препаратами первого выбора становятся антибиотики макролидного ряда. Тактика дальнейшего наблюдения определяется диагнозом, который лежит в основе острой бронхиальной обструкции у ребенка. Дифференциальный диагноз при бронхообструктивном синдроме у детей по данным Американской ассоциации торакальной хирургии (American Association of Thoracic Surgery) включает более

150 нозологических форм. Если есть основания подозревать бронхиальную астму, ребенок должен получать базисную терапию. Для базисной терапии бронхиальной астмы у детей используется ряд препаратов: ингаляционные глюкокортикостероиды в качестве моно- и комбинированной с пролонгированными симпатомиметическими препаратами терапии, антилейкотриеновые препараты, кромоны, пролонгированные теофиллины, анти-IgE-антитела (омализумаб), системные пероральные глюкокортикостероиды. Однако для купирования и профилактики приступов и обострений бронхиальной астмы всегда «под рукой» должен быть лекарственный препарат бронхолитической направленности, короткодействующий бета-агонист, а еще лучше – комбинированный препарат Беродуал.

Бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта

В заключительном сообщении симпозиума профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета МГМСУ Георгий Леонидович ЮРЕНЕВ изложил свою позицию относительно подходов к диагностике и лечению бронхообструктивного синдрома у взрослых пациентов. Острый обструктивный синдром у взрослых чаще всего связан с острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ), которые осложняются острым бронхитом, а острый бронхит на фоне ОРВИ в 60% случаев сопровождается синдромом бронхиальной обструкции. Правда, подавляющее большинство этих случаев представляют собой начальную обструкцию, а умеренная и тяжелая обструкция встречается значительно реже. Что касается хронической патологии, то при проведении дифференциальной диагностики следует помнить о том, что ХОБЛ и бронхиальная астма составляют 90% всех случаев хронической

бронхиальной обструкции у взрослых. Другие заболевания, такие как бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, облитерирующий бронхит, стеноз крупных дыхательных путей, карциноидный синдром, диагностируются значительно реже. Бронхообструктивным синдромом могут осложниться и заболевания, которые первично поражают не органы дыхания, а органы пищеварения, например, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или сердечно-сосудистую систему с развитием хронической сердечной недостаточности.

Говоря о механизмах обструкции, важно отметить, что есть механизмы необратимые (ремоделирование бронхов) и обратимые. Последние представляют наибольший интерес с практической точки зрения, потому что на них можно воздействовать лекарственными препаратами. Классическая триада обратимого механизма – бронхоспазм, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, воспалительная отечность слизистой обо-



Профессор
Г.Л. Юренев

лочка с гиперсекрецией слизи – определяет выбор лекарственного препарата: бронхолитиков, препаратов, оказывающих противовоспалительное действие, и мукоактивных препаратов. Ингаляционные глюкокортикостероиды уменьшают продукцию лейкотриенов, простагландинов, провоспалительных цитокинов, снижают проницаемость сосудов и за счет этого оказывают противовоспалительное действие. Из муколитиков, по наблюдениям докладчика и данным литературы, наиболее часто используются амброксол и N-ацетилцистеин.



Стадия I легкая	Стадия II средняя	Стадия III тяжелая	Стадия IV очень тяжелая
Активное уменьшение факторов риска – отказ от курения, профессиональных вредностей и др.; вакцинация от гриппа. Короткодействующие бронхолитики при необходимости			
Добавить поддерживающую терапию с одним или более длительно действующим бронхолитиком. Добавить реабилитацию			
Добавить ингаляционный глюкокортикостероид при частых обострениях			
Добавить длительную оксигенотерапию при гипоксемии. Рассмотреть хирургические методы			

**Дополнительные методы:
нутрицивная поддержка,
обучение пациентов**

Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ: рекомендации GOLD 2007

Применение амброксола наиболее целесообразно при бронхообструктивном синдроме с кашлем и вязкой мокротой. В литературе есть данные об эффективном использовании амброксола при заболеваниях дыхательных путей с сухим кашлем: на фоне фарингита, благодаря местному анестезирующему эффекту, уменьшающему кашель¹¹, и у больных острым бронхитом (ускорение выздоровления происходит при начале применения амброксола до появления мокроты)¹².

В нашем арсенале есть три класса бронхолитических препаратов: бета-агонисты, холинолитики и теофиллины. Есть препараты длительного и короткого действия. Бронхолитики короткого действия используются на начальных стадиях заболевания, при недостаточном эффекте базисной терапии, обострении хронического заболевания и как альтернатива препаратам длительного действия при их недоступности. Профессор Г.Л. Юренев представил вниманию аудитории вариант схемы лечения ХОБЛ, принятый GOLD в 2007 г. (рис. 2), а также последнюю схему лечения, рекомендованную GOLD в 2011 г. (табл.). Короткодействующие бронхолитики используются начиная с первой стадии ХОБЛ по потребности и в дальнейшем со-

храняют свое значение на всех стадиях заболевания. Начиная со второй стадии пациентам показана длительно действующая терапия, но в тех случаях, когда это лечение пациенту недоступно, использование короткодействующих бронхолитиков несколько раз в день не оставляет пациента без помощи. Согласно рекомендациям GOLD 2011, короткодействующие бета-агонисты и холинолитики являются средствами первой линии у пациентов группы А и показаны как средства альтернативного выбора пациентам групп В, С и D. При ступенчатой терапии бронхиальной астмы согласно рекомендациям GINA 2006–2011 короткодействующие бета-агонисты или комбинированные бронхолитики показаны по потребности на всех ступенях, на поздних ступенях рекомендуется добавление длительно действующих бета-агонистов.

Высокой эффективностью и быстрым действием в отношении симптомов бронхиальной обструкции обладают бета-2-агонисты. Они расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, усиливают мукоцилиарный клиренс, купируют симптомы за 1–3, максимум 5 минут. Но эти препараты не лишены достаточно большого количества побочных эффектов (тахикардия, нарушение ритма, иногда нарушения ритма

бывают фатальными). Особенно это важно для групп риска, к которым относятся пожилые пациенты и пациенты с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Современные низкодозовые селективные бета-2-агонисты не действуют на сердце, но при передозировке препараты преодолевают селективность и влияют на рецепторы сердца. У пожилых пациентов с возрастом уменьшается плотность бета-адренорецепторов, пациенты чаще используют ингаляторы и поэтому у них повышается риск нарушения ритма. Альтернативой короткодействующим бета-агонистам служат антихолинергические препараты. При хроническом бронхите и при ХОБЛ холинолитики по эффективности превосходят короткодействующие бета-агонисты, а при астме уступают им, являясь, однако, достаточно эффективными, чтобы при необходимости быть альтернативой. Антихолинергические препараты характеризуются более высоким профилем безопасности. Единственный их недостаток, особенно для астматиков, это медленное – в течение получаса – развитие эффекта.

Альтернативное использование антихолинергических препаратов при астме показано в случае неэффективности или плохой переносимости бета-агонистов, что может быть связано, с одной стороны, с длительным приемом длительно действующих бета-агонистов, а с другой стороны – с генетическим полиморфизмом (по данным европейских исследований, среди лиц европейской расы около 15% больных генетически предрасположены к недостаточной эффективности бета-агонистов). Если у пациента развился бронхоспазм на фоне приема бета-агонистов, его можно лечить только антихолинергическими препаратами, поскольку бета-адренорецепторы заблокированы. Среди других показаний

¹¹ Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4. № 8. P. 1119–1129.

¹² Schulz M., Hämmerlein A., Hinkel U. et al. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. № 9. P. 409–421.



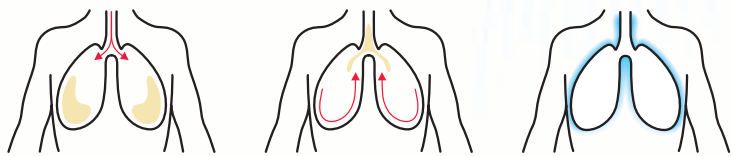
1-2-3: кашлю не место в груди!

Сироп 15 мг/5 мл — П N014992/03 от 07.08.2008. Сироп 30 мг/5 мл — П N014992/02 от 07.08.2008. Пастилки 15мг — ЛП — 001073 от 27.10.2011. Таблетки 30 мг — П N014992/01 от 16.05.2008. Раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл — П N016169/01 от 28.12.2009



ВКУС АБРИКОСА+АЙДЕЛЬСМИНА

- Лечит кашель при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей¹
- Безопасность препарата подтверждена клиническими исследованиями и многолетним опытом применения²
- Может применяться с осторожностью у беременных (II и III триместр)¹
- Может применяться у детей до двух лет*,¹
- Способствует проникновению антибиотиков в очаги инфекции³
- Является оригинальным препаратом



1. Разжижает 2. Очищает 3. Защищает

www.lasolvane.ru



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44; факс: +7 (495) 544 56 20
8-800-700-99-93



со вкусом малины

* Сироп 15 мг/5 мл и раствор для приема внутрь и ингаляций
¹ Инструкция по медицинскому применению
² Barattini D et al. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with Ambroxol. An open long-term multicenter study in 5 635 patients. // Respiration 1989; 55:84-96
 (Бараттини и соавт. Профилактика обострений хронического бронхита при помощи амброксола (Мукосолван Ретард). Открытое, длительное, многоцентровое исследование на 5635 пациентах. // Дыхание, 55 (прил. 1), 84-96 (1989))
³ Fraschini F. et al. Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases. // Curr Ther Res. 1988; 43: 734-42.
 (Фрасчини Ф. и соавт. Влияние муколитического препарата на биодоступность антибиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания. // Современные терапевтические исследования, 43(4), 734-742 (1988))

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Таблица. Алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ стабильного течения: рекомендации GOLD 2011*

Группа пациентов	Первая линия	Вторая линия		Альтернативный выбор
A	<ul style="list-style-type: none"> КДХЛ или КДБА 	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ или ДДБА или КДБА + КДХЛ 		<ul style="list-style-type: none"> Теофиллины
B	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ или ДДБА 	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ + ДДБА 		<ul style="list-style-type: none"> КДБА или КДХЛ или КДБА + КДХЛ
C	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ или ИГКС + ДДБА 	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ + ДДБА 		<ul style="list-style-type: none"> иФДЭ4 КДБА и/или КДХЛ Теофиллины
D	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ или ИГКС + ДДБА 	<ul style="list-style-type: none"> ДДХЛ + или 	<ul style="list-style-type: none"> ИГКС или ДДБА или ИГКС + ДДБА или иФДЭ4 	<ul style="list-style-type: none"> Карбоцистеин КДБА и/или КДХЛ Теофиллины
		<ul style="list-style-type: none"> иФДЭ4 + ИГКС + ДДБА 		

* Препараты альтернативного выбора могут использоваться отдельно либо в сочетании с лекарственными средствами первой или второй линии.

КДХЛ – короткодействующие холинолитики; КДБА – короткодействующие бета-агонисты; ДДХЛ – длительно действующие холинолитики; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; иФДЭ4 – ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

к назначению антихолинергических препаратов отметим ночную астму, которая во многих случаях обусловлена повышенным тонусом блуждающего нерва; астму курильщиков, поскольку у них также повышен тонус блуждающего нерва; астму на фоне ХОБЛ. Профессор Г.Л. Юренев подчеркнул значимость комбинированной бронхолитической терапии, включающей бета-агонист и антихолинергический препарат. «У нас есть в распоряжении препарат Беродуал, состоящий как раз из двух таких компонентов, – комментирует докладчик. – Важным его преимуществом является то, что доза бета-агониста 50 мкг в два

раза меньше, чем в монопрепарате Беротеке, что обуславливает более высокую безопасность использования Беродуала. Оба компонента Беродуала удачно дополняют друг друга как в отношении скорости наступления эффекта и продолжительности эффекта, так и в отношении воздействия на мукоцилиарный клиренс». Во многих исследованиях было показано, что комбинированная терапия в большей мере улучшает функцию легких, чем монотерапия отдельными компонентами, в том числе это было показано и при обострении бронхиальной астмы¹³. В 2005 г. был опубликован крупный мета-анализ 32 исследований, включав-

ший более 3500 больных, который выявил при применении комбинированной бронхолитической терапии достоверно более высокий прирост объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – на 0,44 л – и снижение риска госпитализаций на 32%¹⁴. Подводя итог, профессор Г.Л. Юренев выделил основные преимущества бронхолитической терапии комбинацией холинолитика и бета-агониста:

- влияние на различные отделы дыхательных путей (холинорецепторы преимущественно локализованы в проксимальных отделах бронхов, а адренорецепторы – в дистальных отделах дыхательных путей);
- воздействие на два компонента бронхоконстрикции: на симпатические и парасимпатические механизмы;
- быстрое наступление эффекта и его большая продолжительность;
- уменьшение выработки слизи без нарушения ее выведения из дыхательных путей;
- минимальный риск развития тахифилаксии;
- снижение риска госпитализаций;
- отсутствие кардиотоксического действия, в том числе у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- низкая вероятность побочных эффектов и фатальных осложнений у всех категорий больных, включая детей и пожилых пациентов.

Заключение

Как отметил председатель симпозиума профессор К.А. Зыков, прошедшее обсуждение бронхообструктивного синдрома с позиций педиатра,

терапевта и пульмонолога показало, что «бронхообструктивный синдром отнюдь не линейное понятие, каким мы его привыкли рассматривать», а правильный

выбор препарата для лечения бронхообструкции и средства доставки этого препарата с учетом новых данных доказательной медицины позволит врачам улучшить качество лечения пациентов с бронхообструктивным синдромом. ☺

¹³ Rodrigo G.J., Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 161. № 6. P. 1862–1868.

¹⁴ Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis // Thorax. 2005. Vol. 60. № 9. P. 740–746.

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на 2013 год**
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

23–24 апреля	Российская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты дерматовенерологии, косметологии и эстетической гинекологии» Научно-консультативный комитет: Никонов Е.Л., Казаков В.Ф., Липова Е.В., Роговская С.И., Соловьева А.М., Неробеев А.И. Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
24 апреля	Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины» Руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
5 июня	Актуальные вопросы офтальмологии Руководитель: член-корр. РАМН С.Э. Аветисов, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
27–29 июня	X Конгресс Российского общества ринологов, приуроченный к 20-летию общества Руководитель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ Место проведения: Комплекс «Измайлово», корпус Альфа, Москва, Измайловское ш., д. 71, корп. 1А
11 сентября	Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины» Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
25 сентября	Актуальные вопросы неврологии и психиатрии Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
9 октября	Ежегодная конференция «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин» Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
13 ноября	Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
26 ноября	Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
17 декабря	Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения» Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
18–19 декабря	Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире» Президиум конференции: академик РАН и РАМН И.И. Дедов, член-корр. РАМН Е.Л. Насонов, профессор О.О. Янушкевич, руководитель ГМУ УД Президента РФ И.А. Егорова Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

Адреса проведения мероприятий:
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



Терапия ХОБЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания?

В рамках XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания, прошедшего в октябре прошлого года в Москве, состоялся симпозиум «Терапия ХОБЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания?». В докладах ведущих отечественных и зарубежных экспертов – профессора С.Н. Авдеева (НИИ пульмонологии, Москва), профессора А.И. Синопальникова (Российская медицинская академия последипломного образования, Москва), доктора А. Каплана (Группа семейных врачей Канады по лечению заболеваний дыхательных путей) – особое внимание было уделено оценке значения минимизации риска (частота обострений) и фенотипирования при выборе тактики ведения пациентов с ХОБЛ, были представлены убедительные доказательства целесообразности добавления рофлумиласта (препарат Даксас, компания «Такеда») к базисной терапии ХОБЛ у пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ, с частыми (≥ 2 в год) обострениями и бронхитическим фенотипом.



Профессор
С.Н. Авдеев

Фенотипирование пациентов с ХОБЛ: ключ к успешной терапии

Наши представления об этиологии, патогенезе, естественном течении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) постоянно расширяются, а вместе с ними совершенствуются подходы к лечению этого заболевания. Новое определение, классификация ХОБЛ и принципы ведения таких пациентов представлены в редакции международного клинического руководства GOLD, опубликованной в конце 2011 г. (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ). По оценке заместителя директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России, доктора медицинских наук, профессора Сергея Николаевича АВДЕЕВА, важным нововведением GOLD 2011 стало то, что в основу разделения пациентов на группы и, следовательно, выбора для них схемы терапии была положена не только степень нарушения функции легких по данным спирометрии (показатель $ОФВ_1$), как это было ранее, но и другие важные параметры – выраженность симптомов болезни и частота обострений в анамнезе.

Первая попытка разделить пациентов с ХОБЛ на группы в зависимости от особенностей течения заболевания и клинической картины была предпринята еще полвека назад, когда были выделены два типа болезни – бронхитический и эмфизематозный¹. Сегодня характерная для ХОБЛ гетерогенность просто поражает своим многообразием – начиная от морфологической картины и заканчивая прогнозом заболевания. Патоморфолог при изучении гистологического материала, взятого у разных больных ХОБЛ, может обнаружить центриацинарную эмфизему, панацинарную эмфизему, респираторный бронхолит, бронхоэктазы, бронхит. Не меньше отличий увидит на компьютерных томограммах рентгенолог, а в клинической картине – терапевт (пульмонолог). Таким образом, можно говорить о большом числе фенотипов ХОБЛ.

Согласно современному определению, клинический фенотип ХОБЛ – это характерный признак или комбинация таких признаков, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть)². В настоящее время выделяют несколько таких признаков: эмфизема, хронический бронхит, частые обострения, сочета-



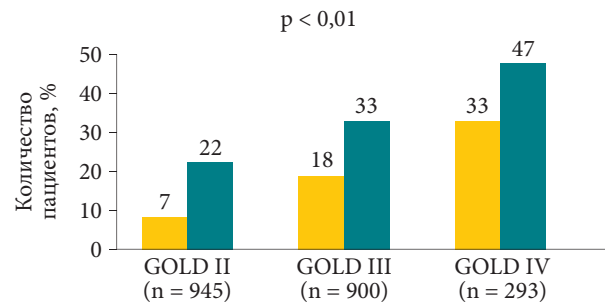
Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ние с астмой, быстрое прогрессирование, первичная эмфизема (генетически обусловленная), колонизация нижних дыхательных путей, бронхоэктазы, коморбидные состояния, раннее начало симптомов, системное воспаление. Некоторые из клинических фенотипов ХОБЛ уже имеют доказательную базу, другие пока еще изучаются. Несмотря на то что доказательных данных в отношении фенотипов ХОБЛ пока не достаточно, чтобы включить соответствующий раздел в руководство GOLD, в некоторых национальных рекомендациях (например в испанском клиническом руководстве (2012 г.)) подходы к терапии ХОБЛ уже определяются клиническим фенотипированием пациентов. Руководствуясь такими принципами, как выявляемость в реальной клинической практике, наличие влияния на прогноз и особого ответа на определенный вид терапии, испанские эксперты выделили три «прагматических» фенотипа: смешанный фенотип «ХОБЛ в сочетании с астмой», фенотип «с частыми обострениями» и фенотип «эмфизема – гиперинфляция». Согласно мнению испанских экспертов, хронический бронхит может сопровождать каждый из трех основных фенотипов, поэтому его предложено описывать как модифицирующий фактор этих фенотипов. Кроме того, основные фенотипы также могут сочетаться друг с другом³.

Далее профессор С.Н. Авдеев кратко охарактеризовал основные клинические фенотипы ХОБЛ, выделяемые большинством исследователей.

Бронхитический фенотип клинически проявляется кашлем с продукцией мокроты на протяжении, по крайней мере, трех месяцев в течение двух лет подряд. При компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с хроническим бронхитом выявляется утолщение стенки бронха относительно площади его просвета. Клиническая значимость бронхитического фенотипа ХОБЛ показана в ряде исследований. Например, в исследовании COPD Gene (Genetic Epidemiology of COPD – Эпидемиологическое исследование генетических факторов ХОБЛ) с участием 1071 пациента с ХОБЛ установлено, что наличие хронического бронхита существенно повышает риск обострений ХОБЛ: в группе больных ХОБЛ без хронического бронхита частота обострений составила 0,63 эпизода на 1 пациента, а в группе с хроническим бронхитом – 1,21 ($p = 0,024$), при этом доля

■ Госпитализация по поводу обострений ■ Частые обострения (≥ 2)



GOLD II, III, IV – II, III, IV стадии ХОБЛ по классификации GOLD.

Рис. 1. Связь частоты обострений с тяжестью бронхообструкции у больных ХОБЛ (данные исследования ECLIPSE)

тяжелых обострений составила 20 и 26,6% соответственно ($p = 0,027$)⁴.

Эмфизематозный фенотип морфологически (диагностируется методом компьютерной томографии) определяется при наличии постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированного с деструкцией стенок альвеол, не связанной с фиброзом. Выявление этого фенотипа также имеет большую клиническую значимость, поскольку скорость прогрессирования ХОБЛ (снижения $ОФВ_1$) зависит от выраженности эмфиземы⁵.

Фенотип с частыми обострениями клинически определяют при наличии двух и более обострений за прошедший год. В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), в котором приняли участие 2138 пациентов с ХОБЛ, была не только подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхообструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа больного ХОБЛ с частыми обострениями. Так, даже при умеренно выраженном нарушении функции легких – II стадия ХОБЛ по классификации GOLD – у значительной части больных (22%) уже имеют место частые обострения (≥ 2) (рис. 1). Данные исследования ECLIPSE позволили сделать вывод о том, что фенотип с частыми обострениями является устойчивым: у 71% пациентов с частыми обострениями в 1-й и 2-й год наблюдения отмечены 2 и более обострений

¹ Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E. et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago // Lancet. 1966. Vol. 1. № 7442. P. 830–835.

² Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 182. № 5. P. 598–604.

³ Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery // Arch. Bronconeumol. 2012. Vol. 48. № 7. P. 247–257.

⁴ Kim V., Han M.K., Vance G.B. et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study // Chest. 2011. Vol. 140. № 3. P. 626–633.

⁵ Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 185. № 1. P. 44–52.

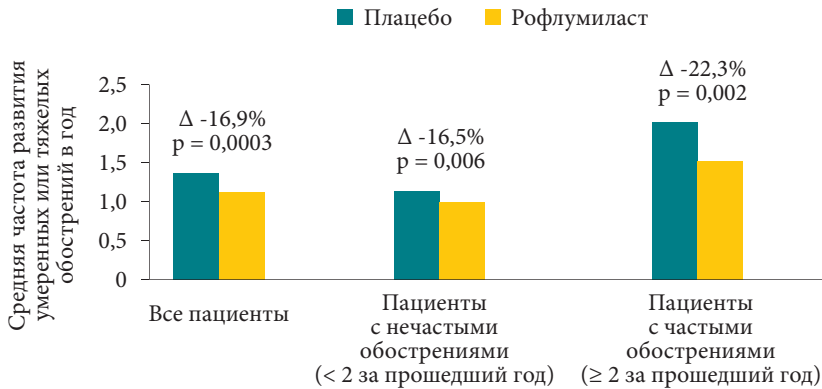


Рис. 2. Эффективность рофлумиласта у пациентов с обострениями в анамнезе (обобщенный анализ данных исследования M2-124 и M2-125)

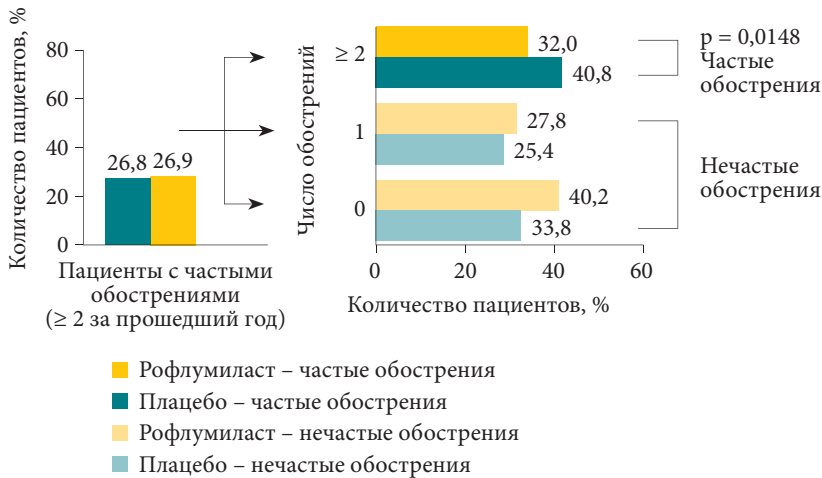


Рис. 3. Изменение статуса обострений у больных ХОБЛ через 1 год терапии рофлумиластом

ХОБЛ в 3-й год наблюдения (независимо от степени тяжести ХОБЛ)⁶.

По данным разных авторов, от 23 до 38% пациентов с ХОБЛ больны бронхиальной астмой. К маркерам фенотипа ХОБЛ в сочетании с астмой относят эозинофилию мокроты, довольно хороший ответ на терапию глюкокортикостероидами, высокую кон-

центрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе, положительный тест на обратимость бронхообструкции⁷⁻¹⁰.

Чем может быть полезно фенотипирование пациентов с ХОБЛ? Это дает возможность выявить группы пациентов со сходными прогностическими, клиническими и иными характеристиками, что в повседневной практике врача позволяет выбрать наилучшую тактику лечения. Сегодня уже проведено немало исследований, в которых найдены закономерности между фенотипом ХОБЛ и ответом на терапию теми или иными препаратами. Так, у пациентов с бронхитическим фенотипом, в отличие от пациентов с эмфизематозным фенотипом, отмечен значимый прирост ОФВ₁ (207 мл против 32 мл) и уменьшение выраженности одышки (снижение на 0,68 балла по шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) против 0,16 балла) на фоне комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами длительного действия¹¹. Доказано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией мокроты (фенотип сочетания с астмой) применение глюкокортикостероидов позволяет достичь хороших результатов в отношении улучшения функции легких⁹, что оправдывает более раннее их назначение этой категории пациентов. Профилактическое применение антибиотиков позволяет снизить частоту обострений в общей популяции больных ХОБЛ на 25%, а в когорте лиц с наличием слизисто-гнойной и гнойной мокроты в стабильный период – на 45%¹². Ярким примером высокой эффективности фенотипориентированной терапии может служить рофлумиласт – инновационный противовоспалительный препарат, созданный специально для лечения ХОБЛ (этот ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4) показан, прежде всего, пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ, наличием хронического бронхита и частыми обострениями в анамнезе). Объединенный анализ данных двух 52-недельных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 2686 пациентов с ХОБЛ, показал, что терапия рофлумиластом в дозе 500 мг снижает частоту обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с плацебо

⁶ Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 12. P. 1128–1138.

⁷ Weiner P., Weiner M., Azgad Y. et al. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD // Chest. 1995. Vol. 108. № 6. P. 1568–1571.

⁸ Soriano J.B., Davis K.J., Coleman B. et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom // Chest. 2003. Vol. 124. № 2. P. 474–481.

⁹ Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. № 5. P. 964–971.

¹⁰ Miravittles M., Soriano J.B., García-Río F. et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities // Thorax. 2009. Vol. 64. № 10. P. 863–868.

¹¹ Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 4. P. 542–549.

¹² Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // Respir. Res. 2010. Vol. 11. P. 10.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

в общей когорте больных ХОБЛ ($p = 0,026$) и на 26,2% в подгруппе пациентов с хроническим бронхитом ($p = 0,001$)¹³.

Ретроспективный анализ данных исследований AURA (M2-124) и HERMES (M-125) позволил установить, что на фоне терапии рофлумиластом частота обострений ХОБЛ у пациентов с обострениями заболевания в анамнезе снижается на 16,9%, при этом в подгруппе пациентов с нечастыми обострениями (< 2 за прошедший год) – на 16,5%, а в подгруппе с частыми (≥ 2 обострений за год) – на 22,3% (рис. 2)¹⁴. Как упоминалось выше, в ходе исследования ECLIPSE было показано, что фенотип с частыми обострениями характеризуется высокой устойчивостью. Однако эффективность рофлумиласта у этой категории больных настолько высока, что на фоне приема препарата возможна модификация фенотипа. По данным J.A. Wedzicha и соавт. (2011), к концу первого года терапии среди пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе этот фенотип сохранился у 40,8% пациентов группы плацебо и только у 32% группы рофлумиласта. Таким образом, 68% пациентов с ХОБЛ, до начала терапии рофлумиластом относившихся к фенотипу с частыми обострениями, через год приема препарата перешли в группу нечастых обострений (рис. 3)¹⁵.

В исследовании L.M. Fabbri и соавт. (2012) с участием 743 больных ХОБЛ с выраженной одышкой терапия рофлумиластом в комбинации с холинолитиком привела к снижению выраженности одышки на 23,2% по сравнению с монотерапией холинолитиком в общей популяции пациентов ($p = 0,196$) и на 45,5% в группе пациентов с исходным значением выраженности одышки ≥ 2 баллов по модифицированной шкале MRC ($p = 0,0338$)¹⁶.

Уже в первых клинических исследованиях, изучавших профиль безопасности рофлумиласта, отмечено его свойство снижать массу тела, что вызвало у клиницистов некоторые опасения, поскольку известно, что тяжелые стадии ХОБЛ нередко сопровождаются кахексией. Однако дальнейший анализ данных и последующие исследования показали, что на фоне терапии рофлумиластом наиболее выраженное снижение массы тела отмечается у пациентов с избыточным весом/ожирением и происходит в основном за счет

Ярким примером высокой эффективности фенотип-ориентированной терапии может служить рофлумиласт – инновационный противовоспалительный препарат, созданный специально для лечения ХОБЛ. Этот ингибитор ФДЭ-4 показан, прежде всего, пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ, наличием хронического бронхита и частыми обострениями в анамнезе.

жировой ткани¹⁷. Эта способность рофлумиласта позволила предположить наличие и других благоприятных метаболических эффектов у этого ингибитора ФДЭ-4. В исследованиях с участием пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в стадии декомпенсации (уровень HbA1c 7,5–9%) было обнаружено, что на фоне терапии рофлумиластом происходит статистически значимое снижение натощаковой гликемии (на 1,18 ммоль/л) и уровня HbA1c (на 0,79%) по сравнению с плацебо¹⁸.

На основании приведенных выше данных доказательной медицины можно выделить характерные признаки пациентов с ХОБЛ, у которых терапия рофлумиластом может быть наиболее успешной:

- III–IV стадия ХОБЛ по классификации GOLD (пациенты групп C–D) ($ОФВ_1 < 50\%$);
- частые обострения ХОБЛ (≥ 2 в год);
- бронхитический вариант/фенотип (наличие кашля и мокроты);
- сочетание ХОБЛ и метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет).

«Определение фенотипа ХОБЛ не преследует цель повесить на больного тот или иной ярлык, – отметил в завершение своего доклада профессор С.Н. Авдеев. – У фенотипирования есть четкая прагматическая задача – выбор наилучшего лечения для пациента. Смело можно сказать, что лечение больных ХОБЛ в зависимости от фенотипа заболевания отвечает наилучшим традициям медицинской практики, а именно реализует принцип индивидуального подхода к каждому пациенту».

¹³ Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res.* 2011. Vol. 12. P. 18.

¹⁴ Bateman E., Calverley P.M.A., Fabbri L. et al. // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. P. P4003.

¹⁵ Wedzicha J.A. et al. Efficacy of roflumilast in the frequent exacerbation COPD phenotype // 2011 European Respiratory Society Annual Meeting, Poster Discussion: Biomarkers and exacerbations of asthma and COPD, Tuesday 28 September 2011. P3355.

¹⁶ Fabbri L.M. et al. Effects of roflumilast in highly symptomatic COPD patients // European Respiratory Society's 22nd Annual Congress; 2012 Sept 1–5; Vienna, Austria. Abstract P742.

¹⁷ Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9691. P. 685–694.

¹⁸ Wouters E.F.M., Teichmann P., Brose M. et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on glucose homeostasis in patients with treatment-naïve diabetes (type 2) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. P. A4471.



Профессор
А.И. Синовальников

**Противовоспалительные препараты
в лечении ХОБЛ: что? кому? когда?**

В рекомендациях GOLD 2011 предложен алгоритм терапии ХОБЛ с применением бронходилататоров (короткого и пролонгированного действия), ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ингибиторов ФДЭ-4. Однако, как известно, алгоритмы – это информация к клиническому размышлению, а управление заболеванием должно быть адаптировано к особенностям пациента. Вопросам выбора препарата при ХОБЛ был посвящен доклад заведующего кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва), доктора медицинских наук, профессора Александра Игоревича СИНОПАЛЬНИКОВА.

Доказано, что ключевым звеном патогенеза ХОБЛ является хроническое воспаление. Запускаемое такими триггерами, как курение и другие аэрополлютанты, хроническое воспаление приводит к повреждению и структурному изменению воздухоносных путей и, как следствие, к развитию бронхиальной обструкции. Основными клетками, принимающими участие в воспалительном процессе при ХОБЛ, являются нейтрофилы, Т-лимфоциты (CD8+) и макрофаги. В этой связи основой патогенетического лечения при ХОБЛ является противовоспалительная терапия, что создает предпосылки для использования системных и ингаляционных глюкокортикостероидов. Влияние ИГКС на воспалительный процесс в легких при ХОБЛ оценивалось в опубликованном в 2012 г. метаанализе 8 исследований. Оказалось, что эти препараты способствовали уменьшению количества лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и биоптате слизистой бронхов, уменьшению количества нейтрофилов в бронхо-

альвеолярном лаваже, но не в биоптате, увеличению содержания макрофагов в бронхоальвеолярном лаваже, но не в биоптате¹⁹. Полученные данные позволили авторам предположить, что ИГКС могут быть наиболее эффективны у больных ХОБЛ с преимущественно лимфоцитарным типом воспаления в легких (однако у большинства пациентов с ХОБЛ доминирует нейтрофильное воспаление).

При оценке эффективности терапии у больных ХОБЛ следует учитывать такой параметр, как прогрессирование заболевания (обычно оценивается по скорости снижения показателя ОФВ₁: у здоровых составляет около 25–30 мл/год, а у больных ХОБЛ – 40–80 мл/год). В большинстве клинических исследований, в которых изучалось длительное (около 3 лет) применение ИГКС у пациентов с ХОБЛ, не удалось показать статистически значимого влияния этих препаратов на ОФВ₁ (ISOLDE, EUROSCOP, Copenhagen City Lung Study, Lung Health Study). Кроме того, не во всех исследованиях было продемонстрировано влияние ИГКС на такие конечные точки, как частота обострений и качество жизни. При этом существуют достаточно веские доказательства повышения риска серьезных нежелательных явлений, прежде всего пневмонии²⁰.

Неоднозначность данных об эффективности и безопасности применения ИГКС у больных ХОБЛ побуждает клиницистов к поиску терапевтических подходов, в том числе с использованием новых препаратов. К таким препаратам можно отнести селективный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт (Даксас). Подавляя активность ФДЭ-4, рофлумиласт обеспечивает повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках-мишенях и снижает их провоспалительную активность. Мишенями для рофлумиласта являются все ключевые клетки воспаления, участвующие в развитии воспаления при ХОБЛ (макрофаги, нейтрофилы,

Таблица. Влияние рофлумиласта на различные типы клеток

Типы клеток	Эффекты рофлумиласта
Макрофаги	Уменьшение продукции ФНО-альфа и лейкотриенов С4
CD8+Т-лимфоциты	Уменьшение продукции цитокинов и пролиферации лимфоцитов
Нейтрофилы	Уменьшение продукции ИЛ-8 и лейкотриенов В4, фагоцитоза и хемотаксиса
Эозинофилы	Уменьшение дегрануляции клеток, продукции лейкотриенов С4 и ROS
Гладкомышечные клетки	Уменьшение продукции эотаксина
Эпителиальные клетки	Уменьшение продукции ИЛ-6 и ФНО-альфа
Эндотелиальные клетки	Уменьшение сосудистой проницаемости и экспрессии молекул адгезии
Чувствительные нервные окончания	Уменьшение секреции нейропептидов
Фибробласты	Уменьшение экспрессии эотаксина и ICAM-1



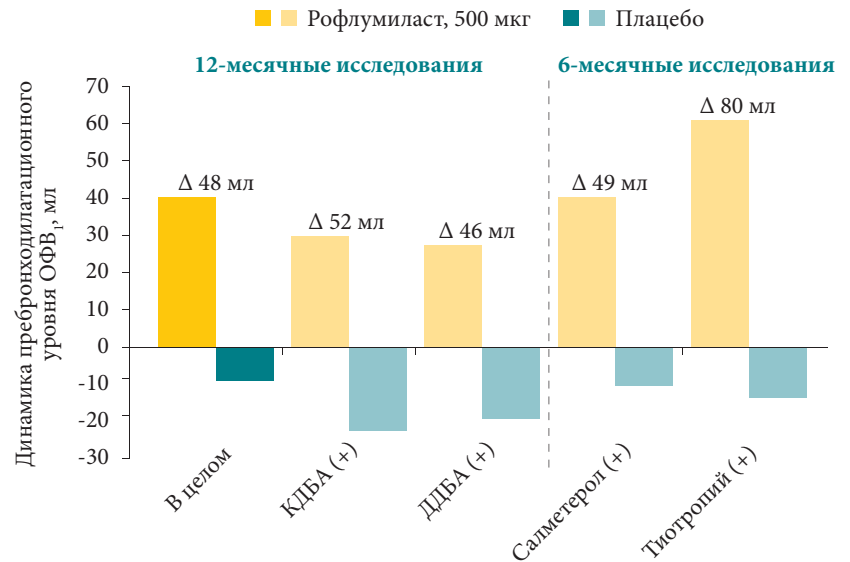
Сателлитный симпозиум
компании «Такеда»

CD8+Т-лимфоциты, эозинофилы), а также гладкомышечные, эпителиальные, эндотелиальные, нервные клетки, фибробласты, что обеспечивает многофакторный механизм действия препарата (табл.)²¹.

Эффективность и безопасность рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ хорошо изучена в многочисленных контролируемых клинических исследованиях продолжительностью от 24 до 52 недель. В этих исследованиях была убедительно показана способность препарата улучшать показатели функции легких (ОФВ₁)^{17,22}, причем выраженный эффект наблюдался в том числе при добавлении препарата к бронхолитикам (рис. 4)²³.

Высокую клиническую значимость представляет собой способность рофлумиласта снижать частоту обострений ХОБЛ²⁴, поскольку доказано, что наличие частых (≥ 2 в год) обострений ассоциируется со значимым снижением качества жизни, более выраженным воспалением, более стремительным прогрессированием заболевания, увеличением вероятности госпитализации, повышенным риском повторных обострений и смерти²⁵. Интересно, что рофлумиласт обеспечивает снижение частоты обострений при добавлении не только к бронхолитикам, но и к ИГКС, что обусловлено различиями в механизме противовоспалительного действия этих препаратов (рис. 5)²³.

Как показал недавний обзор Кокрановского сотрудничества, включивший 23 исследования по изучению эффективности ингибиторов ФДЭ-4 рофлумиласта (n = 9211) и циломиласта (n = 6457), эти препараты обеспечивают улучшение показателя ОФВ₁ в среднем на 45,59 мл, а снижение риска обострений ХОБЛ – на 22% (отношение шансов 0,78) по сравнению с плацебо²⁶. Поскольку циломиласт в связи с неблагоприятным профилем безопасности не был одобрен для клинического применения, в настоящее время единственным представителем класса, разрешенным для применения, является рофлумиласт.



Все различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,0001$).

КДБА – короткодействующие бета-2-агонисты, ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты.

Рис. 4. Эффективность добавления рофлумиласта к бронхолитикам (изменение пребронходилатационного уровня ОФВ₁)

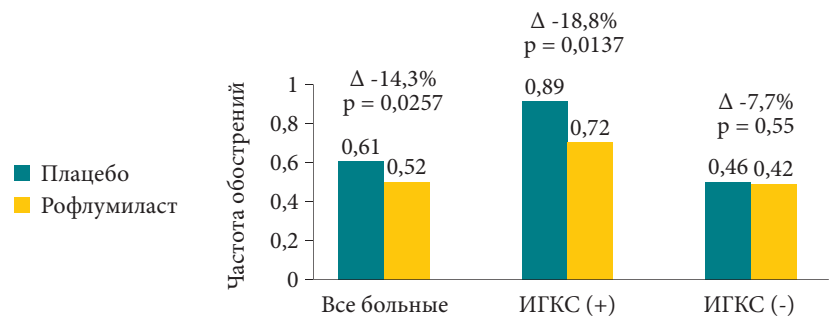


Рис. 5. Эффективность добавления рофлумиласта к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) (частота обострений ХОБЛ)

¹⁹ Jen R., Renard S.I., Sin D.D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Vol. 7. P. 587–595.

²⁰ Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 8. P. 775–789.

²¹ Field S.K. Roflumilast, a Novel Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for COPD Patients with a History of Exacerbations // Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med. 2011. Vol. 5. P. 57–70.

²² Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D. et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9485. P. 563–571.

²³ Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol. 163. № 1. P. 53–67.

²⁴ Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M. et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. № 3. P. 553–560.

²⁵ Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9589. P. 786–796; Donaldson G.C., Wedzicha J.A. COPD exacerbations .1: Epidemiology // Thorax. 2006. Vol. 61. № 2. P. 164–168.

²⁶ Chong J., Poole P., Leung B. et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 5. CD002309.



У больных ХОБЛ с частыми обострениями в анамнезе (≥ 2 эпизодов за последний год), с бронхитическим фенотипом заболевания (наличием хронического кашля с отделением мокроты) совместное назначение рофлумиласта с любой поддерживающей терапией ХОБЛ будет способствовать дополнительному снижению частоты обострений и улучшению функции легких.

Важным преимуществом рофлумиласта является его благоприятный сердечно-сосудистый профиль безопасности. Было показано, что рофлумиласт по сравнению с плацебо на 35% сокращает риск серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть ($p = 0,019$)²⁷. Этот положительный эффект рофлумиласта обусловлен его способностью воздействовать на системное воспаление, которое сегодня рассматривается как основное связующее звено между ХОБЛ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией.



Доктор А. Каплан

Обращая науку в реальную жизнь: рофлумиласт в клинической практике

В настоящее время основными препаратами для лечения ХОБЛ являются бронхолитики, помогающие уменьшить выраженность одышки, ключевого симптома заболевания. Однако согласно рекомендациям GOLD терапия ХОБЛ должна быть направлена не только на купирование симптомов, но и на предупреждение будущих рисков. Председатель FCFP (Family Physician Airways Group of Canada – Группа семейных врачей Канады по лечению заболеваний дыхательных путей) доктор Алан КАПЛАН (Колледж семейных врачей Канады, секция респираторных заболеваний) акцентировал внимание участников симпозиума на одном из таких рисков – обострениях ХОБЛ, оказывающих отрицательное влияние на те-

Отдельно профессор А.И. Синопальников остановился на вопросах определения места рофлумиласта в лечении ХОБЛ. Поскольку в настоящее время препарат не показан в качестве монотерапии, а только в дополнение к стандартной базисной терапии ХОБЛ, очень важно понимать, в сочетании с какими препаратами он работает максимально эффективно. К настоящему моменту в ходе ряда исследований доказана высокая эффективность рофлумиласта в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия, тиотропиум, ИГКС. Теперь мы ожидаем результатов крупного многоцентрового исследования REACT (Roflumilast in the prevention of COPD Exacerbations while taking Appropriate Combination Treatment), в котором изучается эффективность добавления рофлумиласта 500 мкг/сут к фиксированным комбинациям бета-2-агонистов длительного действия и ИГКС²⁸.

Таким образом, у больных ХОБЛ с частыми обострениями в анамнезе (≥ 2 эпизодов за последний год), с бронхитическим фенотипом заболевания (наличием хронического кашля с отделением мокроты) совместное назначение рофлумиласта с любой поддерживающей терапией ХОБЛ будет способствовать дополнительному снижению частоты обострений и улучшению функции легких.

чение болезни и прогноз. По данным исследования «Скрытые глубины ХОБЛ» (2010) (Hidden Depths of COPD), в рамках которого были опрошены 2000 пациентов и 1400 клиницистов в 14 странах мира, как минимум одно обострение за год переносят почти 70% больных ХОБЛ, а у половины пациентов обострения развиваются 2 и более раз в год. Убедительно показано, что обострения, особенно частые, приводят к усугублению симптомов болезни и ухудшению функции легких, к более быстрому снижению показателя ОФВ₁²⁹, то есть к более быстрому прогрессированию болезни, к снижению качества жизни³⁰, к увеличению затрат на лечение и, наконец, к повышению смертности³¹. В отношении прогноза обострение ХОБЛ сопоставимо с инфарктом миокарда как по госпитальной летальности (8–10%), так и по годичной смертности после этих острых состояний (25–40%). В течение 5 лет после госпитализации по поводу ХОБЛ умирает примерно поло-

²⁷ White W.B. et al. Major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 14 pooled roflumilast studies // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183. P. A3092.

²⁸ Calverley P.M., Martinez F.J., Fabbri L.M. et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Vol. 7. P. 375–382.

²⁹ Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2002. Vol. 57. № 10. P. 847–852.

³⁰ Spencer S., Jones P.W.; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis // Thorax. 2003. Vol. 58. № 7. P. 589–593.

³¹ Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2005. Vol. 60. № 11. P. 925–931.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

вина больных³². В этой связи сегодня профилактика обострений рассматривается как одна из приоритетных задач в лечении ХОБЛ.

С практической точки зрения важно знать, у каких категорий пациентов самый высокий риск обострений. Как было показано в ходе исследования ECLIPSE, самым мощным предиктором развития обострений в будущем является наличие частых обострений (≥ 2 эпизодов за год) в анамнезе. Именно для таких пациентов наиболее актуальны мероприятия по профилактике обострений.

Казалось бы, идентифицировать фенотип ХОБЛ с частыми обострениями просто – достаточно лишь спросить пациента, сколько обострений он перенес за прошедший год. Однако в реальной клинической практике пациенты не сообщают врачу примерно о половине случаев обострений ХОБЛ, так как не распознают их как обострения, а значит, необходимо, с одной стороны, более тщательно опрашивать пациентов на предмет эпизодов «простуды» и ухудшения самочувствия, а с другой – использовать дополнительные критерии. Одним из таких критериев, указывающих на повышенный риск обострений ХОБЛ, является наличие хронического бронхита. Установлена прямая корреляция между хроническим кашлем с отделением мокроты (бронхитический фенотип ХОБЛ) и частыми обострениями и госпитализациями при ХОБЛ³³.

Эффективными методами профилактики обострений ХОБЛ считаются:

- отказ от курения;
- вакцинация;
- обучение;
- легочная реабилитация;
- составление плана самостоятельного управления болезнью;
- фармакотерапия, включающая базисную терапию и адекватное лечение уже развившихся обострений с помощью антибиотиков и глюкокортикостероидов.

В качестве средств базисной терапии, способных снижать риск обострений, изучались холинолитики длительного действия (исследование UPLIFT – Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), бета-2-агонисты длительного действия, ИГКС, а также комбинации бета-2-агонистов длительного действия и ИГКС

(исследование TORCH – TOWARDS a Revolution in COPD Health). Частота обострений в исследованиях UPLIFT и TORCH сохранялась на высоком уровне – 0,73 эпизода на одного пациента в год на фоне лечения тиотропиумом³⁴ и 0,85–0,97 эпизода в группах монотерапии ИГКС или бета-2-агонистом длительного действия или лечения комбинацией этих препаратов²⁰ соответственно. Значимому снижению частоты обострений не способствовала и интенсификация терапии при помощи тройной комбинации «тиотропий + бета-2-агонист длительного действия + ИГКС». В исследовании OPTIMAL (Canadian Optimal Therapy of COPD Trial) 60% пациентов, получавших тройную терапию, продолжали испытывать обострения ХОБЛ³⁵.

Как отметил в своем докладе профессор А.И. Синопальников, в основе ХОБЛ лежит хроническое воспаление, поэтому логично предположить, что его подавление может привести к снижению риска обострений. Поскольку глюкокортикостероиды, успешно применяемые при других воспалительных заболеваниях дыхательных путей, малоэффективны при ХОБЛ, то для купирования специфического для ХОБЛ нейтрофильного воспаления был разработан и внедрен в клиническую практику инновационный препарат из группы ингибиторов ФДЭ-4 – рофлумиласт. В исследованиях было показано, что на фоне терапии рофлумиластом происходит сокращение количества нейтрофилов и эозинофилов (по сравнению с плацебо на 35,5% и 50% соответственно), что позволяет на 40% уменьшить выраженность воспаления (число лейкоцитов в мокроте) у больных ХОБЛ³⁶. С противовоспалительным свойством рофлумиласта связаны его клинические эффекты: по данным многочисленных исследований, препарат улучшал функцию легких (хотя и не является бронхолитиком) и, что наиболее важно, существенно сокращал частоту обострений у больных ХОБЛ, в том числе у лиц, уже получающих другую базисную терапию. Так, при добавлении рофлумиласта к сальметеролу частота обострений снизилась на 36,8%, к тиотропию – на 23,2%, к ИГКС – на 18,8%²³.

Показатели эффективности рофлумиласта в отношении сокращения частоты обострений представляются весьма впечатляющими, но каково соотношение «польза/риск» для этого препарата? Как показывает анализ профиля безопасности, нежелательные явле-

³² Garcia-Aymerich J., Serra Pons I., Mannino D.M. et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality // Thorax. 2011. Vol. 66. № 7. P. 585–590.

³³ Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // Chest. 2009. Vol. 135. № 4. P. 975–982.

³⁴ Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.

³⁵ Aaron S.D., Vandemheen K.L., Ferguson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 8. P. 545–555.

³⁶ Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // Thorax. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1081–1087.

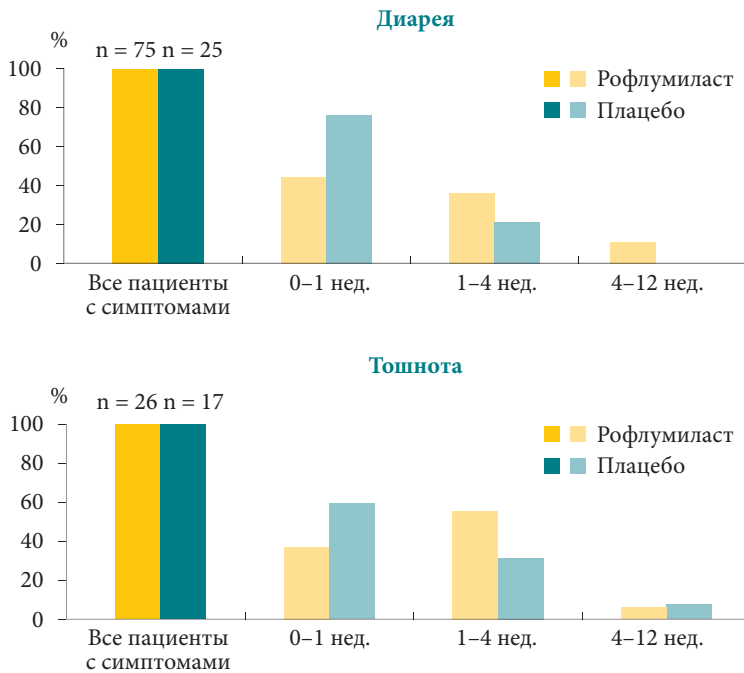
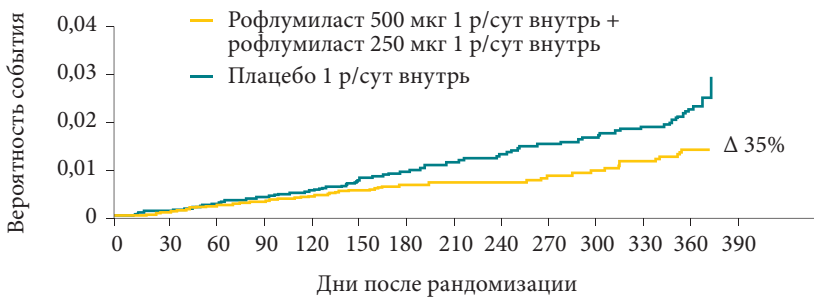


Рис. 6. Разрешение желудочно-кишечных нежелательных явлений, развившихся при приеме рофлумиласта



В исследовании MACE первичными конечными точками были смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.

Рис. 7. Время до развития первого основного сердечно-сосудистого события на фоне терапии рофлумиластом в сравнении с плацебо (данные исследования MACE)

Рофлумиласт характеризуется высокой сердечно-сосудистой безопасностью. В ходе исследования MACE показано, что на фоне терапии рофлумиластом риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти снижается по сравнению с плацебо, что, предположительно, связано с уменьшением системного воспаления.

ния со стороны желудочно-кишечного тракта (преимущественно диарея и тошнота) регистрировались на фоне терапии рофлумиластом чаще, чем в группе плацебо (5,1% против 0,8%), в то время как частота остальных нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах (9,2% и 8,4% соответственно). При принятии клинического решения следует помнить, что рофлумиласт (как, например, статины или метформин) – это не симптоматический препарат, а препарат, влияющий на прогноз заболевания, а значит, польза, то есть эффективность, выражающаяся в снижении риска обострений ХОБЛ, значительно перевешивает риск развития гастроинтестинальных нежелательных явлений, не являющихся жизнеугрожающими. Более того, у большинства больных и диарея, и тошнота исчезают в течение 1–4 недель терапии, у остальных их выраженность существенно уменьшается (рис. 6). Средняя продолжительность диареи в исследованиях была 11–12 дней. В отдельных случаях уместно применение противодиарейных препаратов в начале терапии рофлумиластом или его назначение через день, в так называемом “every other day” режиме.

Отмечается также влияние рофлумиласта на снижение массы тела, однако наиболее выраженное уменьшение массы тела наблюдается у лиц с избыточным весом или ожирением и происходит за счет жировой, а не мышечной ткани. Как показало проспективное наблюдение за пациентами, завершившими лечение рофлумиластом, вес восстанавливается в течение нескольких недель после окончания терапии.

Рофлумиласт характеризуется высокой сердечно-сосудистой безопасностью. Так, в ходе исследования MACE (Reduced rate of Major Adverse Cardiovascular Events) показано, что на фоне терапии рофлумиластом риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти снижается по сравнению с плацебо (рис. 7)²⁷, что, предположительно, связано с уменьшением системного воспаления.

Что касается лекарственных взаимодействий, то единственным препаратом, который нежелательно применять вместе с рофлумиластом, является рифампицин.

В практическом аспекте представляется важным, что рофлумиласт – простой и удобный в применении препарат. Высокой приверженности пациентов лечению позволяют добиться следующие особенности рофлумиласта:

- прием перорально один раз в день – в любое время суток на выбор пациента (но всегда в одно и то же, чтобы соблюсти интервал между дозами);
- отсутствие привязки к приему пищи;
- рекомендуемая доза – 500 мкг/сут, при этом не требуется коррекции дозы ни у пожилых пациентов, ни у курильщиков, ни у лиц с почечной недостаточностью.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

И еще один практический совет. Поскольку рофлумиласт не является бронхолитиком, его эффект не может проявиться немедленно. Это противовоспалительный препарат, призванный в первую очередь сократить будущие риски. Именно на этом аспекте нужно акцентировать внимание больных, чтобы исключить ложные ожидания относительно быстрого облегчения состояния и предотвратить необоснованный отказ от терапии.

Далее доктор А. Каплан привел случай из своей клинической практики, при помощи которого проиллюстрировал, какому фенотипу пациента с ХОБЛ в наибольшей мере подходит терапия рофлумиластом.

Пациент, 79 лет, с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ 45% от должного) предъявляет жалобы на ежедневный кашель с отделением мокроты. Переносит 4–5 эпизодов «простуды» в год, преимущественно в зимний период. Во время таких эпизодов предпочитает «не беспокоить» врача и лечиться дома.

Лечение пациента было начато с назначения тиотропия и сальбутамола по потребности, на фоне терапии которыми нарастала одышка, что потребовало добавления формотерола и теофиллина. Позже к терапии был добавлен ИГКС, но это привело к появлению синяков и молочницы, в связи с чем больной отказался от этих препаратов.

На фоне комбинированной терапии бронхолитиками длительного действия у пациента сохранялись частые обострения (3–4 раза в год), в связи с чем было принято решение назначить рофлумиласт (Даксас). Расходы на приобретение препарата не покрывались страховкой, однако пациент был готов оплатить лечение из собственных средств, поскольку каждое обострение его серьезно выматывало, надолго лишая сил и вызывая депрессию, длившуюся от нескольких недель до нескольких месяцев.

При назначении Даксаса был отменен теофиллин по причине повышенного риска развития побочных эффектов (теофиллин является неселективным ингибитором ФДЭ, что объясняет большое количество побочных эффектов). Отмена теофиллина

В реальной клинической практике мы можем оценить эффективность рофлумиласта по нескольким критериям. Прежде всего, это сокращение частоты обострений. Кроме того, может наблюдаться улучшение функции легких. И, наконец, это повышение качества жизни, которое отметят и сами пациенты, и члены их семей.

вызывала опасения у лечащего врача, так как, по его мнению, могло стать причиной усиления одышки, но этого не произошло.

В начале лечения Даксасом пациент отмечал легкую диарею, в связи с чем ему был назначен антидиарейный препарат. Уже через 2 недели этого побочного эффекта не отмечалось.

Через 9 месяцев лечения Даксасом ОФВ₁ увеличился на 50 мл. За год было отмечено только одно обострение ХОБЛ. У пациента значительно улучшились настроение и активность, исчезло чувство бесполезности, ранее его беспокоившее. Больной пожелал и дальше продолжать лечение Даксасом.

Улучшение отметили и все члены семьи пациента. Вместе с семьей он стал часто выходить из дома – в кино, на бинго, в театр, чего не делал уже несколько лет из-за депрессии и страха сильного кашля. Пациент стал чаще заниматься с внуками, а раньше он избегал этого из-за страха заразить их во время кашля или же заразиться от них.

Как видно из описания этого клинического случая, в реальной клинической практике мы можем оценить эффективность рофлумиласта по нескольким критериям. Прежде всего, это сокращение частоты обострений. Кроме того, может наблюдаться улучшение функции легких, однако с этим эффектом не стоит связывать большие ожидания, так как рофлумиласт не является бронхолитиком. И, наконец, это повышение качества жизни, которое отметят и сами пациенты, и члены их семей.

Заключение

При выборе тактики ведения пациента с ХОБЛ нужно учитывать не только степень нарушения функции легких, но и контроль симптомов заболевания и минимизацию будущих рисков. Приведенные в ходе симпозиума доказательные данные позволили определить место ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта (препарат Даксас) в терапии ХОБЛ.

✓ Рофлумиласт – это инновационный пероральный противовоспалительный препарат, разработанный

для подавления воспаления, специфичного для ХОБЛ.

✓ Рофлумиласт может быть безопасно добавлен в арсенал средств для базисной терапии ХОБЛ.

✓ Рофлумиласт дает дополнительные преимущества при назначении пациентам, уже принимающим другие препараты для базисной терапии ХОБЛ, а именно позволяет сократить частоту обострений и улучшить функцию легких.

✓ Рофлумиласт позволяет решить очень важную задачу в лечении ХОБЛ – снизить будущие риски при положительном влиянии на выраженность симптомов. ☺



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ВСЕРОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ
МУКОВИСЦИДОЗОМ»

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения РФ,
ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН,
Российская детская клиническая больница,
Российский и московский центры муковисцидоза,
Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом».

XI НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ»

ОРГКОМИТЕТ

Москва, Зоологическая, 15, тел. 8(499)254-90-49, mucoviscidoz@mbrc.ru, www.mucoviscidos.org

Место проведения:

РОССИЙСКАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

Адрес: Москва, Ленинский пр., д.117

24-25 мая 2013 года



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XIV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств выйдет в комплект официальных документов Юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru

ДАКСАС®

рофлумиласт

**ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО
ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВОСПАЛЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЯХ ПРИ ХОБЛ**

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ ХОБЛ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТЫМИ
ОБОСТРЕНИЯМИ
В АНАМНЕЗЕ**

- ▶ Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4
- ▶ Снижает частоту обострений¹
- ▶ Улучшает функцию легких²
- ▶ Только 1 таблетка в день

**Первый
в новом
классе**



ДАКСАС®

рофлумиласт

Действуя глубже – достигает больше

¹ Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A4435.

² Fabbri L.M., Calverley PMA, Izquierdo-Alonso J.L. et al. Lancet 2009; 374:695-703

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. Показания к применению: в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. Противопоказания: повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. С осторожностью: психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксаминном или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. Побочные эффекты: диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. Способ применения и дозы: препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: март 2013.