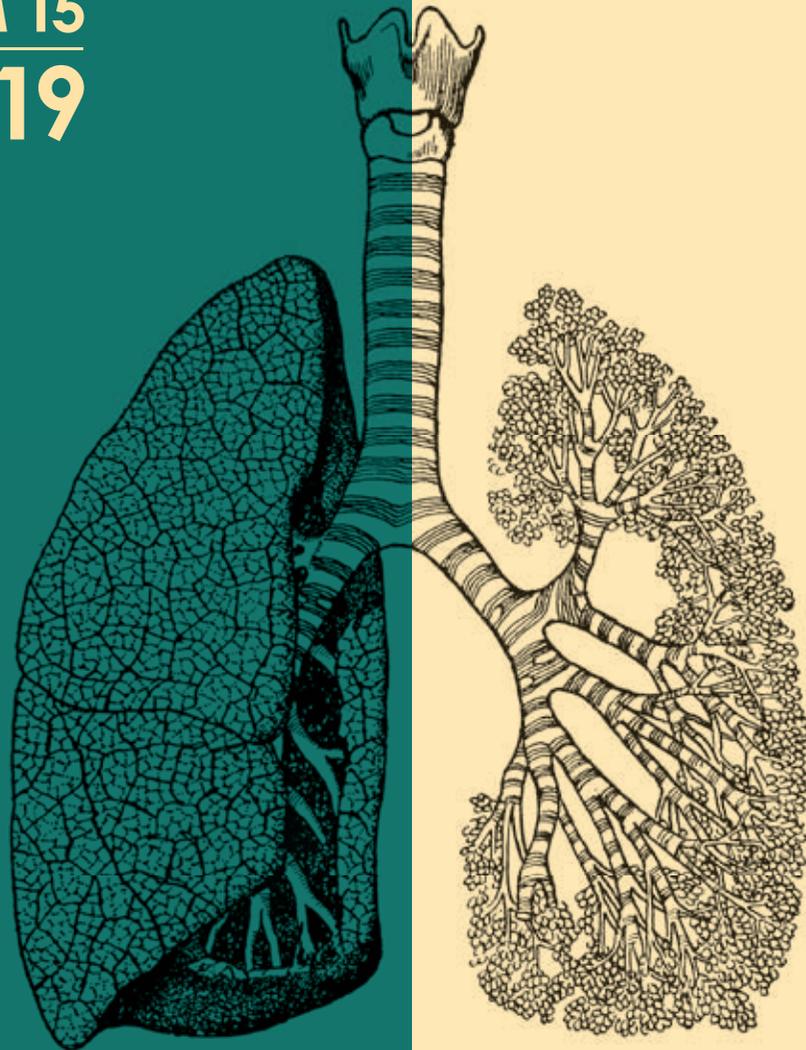


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

27

ТОМ 15
2019

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №2

Эффективность
антигистаминных
средств
при сезонном
аллергическом
рините

8

Основные
принципы
рациональной
терапии
туберкулеза

20

Современные
подходы
к лечению
тяжелой
бронхиальной
астмы

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания

29 октября –
1 ноября 2019 г.
Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2019 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

- Эпидемиология заболеваний органов дыхания
- Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания
- Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети
- Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания
- Клинические рекомендации – практика врача-пульмонолога
- Орфанные заболевания
- Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия
- Профессиональные заболевания легких
- Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания
- Легочная гипертензия
- Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты
- Морфология для клиницистов
- Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению
- Медицина сна
- Образовательные программы в пульмонологии
- Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2019)

через сайт www.spulmo.ru. Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru.

Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 15 августа 2019 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (*фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором*).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2019 г. по e-mail rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761- 8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulcongress2019@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-7302, 8 (499) 113-3560

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 5 октября 2019 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

тел.: 8 (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906

17-19 октября, 2019

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИНТЕЗ

LONGEVITY-FORUM.RU

● Президент форума
Академик РАН Г.Т. Сухих

● Сопредседатели организационного комитета:
Р.И. Жданов

Почетный член Академии наук Республики Татарстан, д.х.н., профессор

О.Н. Ткачева

Директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, д.м.н., профессор

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Факторы долголетия
- Механизмы старения
- Патофизиология старения и долголетия
- Питание долгожителей
- Физическая активность для долголетия
- Эпигенетики старения и долголетия
- Управление старением
- Возраст-ассоциированные заболевания
- Синдром старческой астении: профилактика, диагностика, ведение
- Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей
- Онкогериятрия
- Сахарный диабет и другие метаболические нарушения у лиц старших возрастных групп
- Питание и саркопения
- Вопросы реабилитации в гериатрии
- Биомаркеры старения
- Микробиота кишечника и старение
- Лечение хронических неинфекционных заболеваний в пожилом и старческом возрасте
- Образование в области гериатрии для врачей, среднего медицинского персонала, специалистов по социальной работе

Организаторы



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ



Russian Institute for
Advanced Studies

Технический
организатор

ЭКСПОКОН

По вопросам участия вы можете обращаться:

Шишкова Яна

Тел: +7 (495) 646-01-55 доб. 210

Моб.: +7 (929) 675-68-18

e-mail: thesis@longevity-forum.ru

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Второе полугодие

24 сентября

XIII научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

2-3 октября

XVII научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

22 октября

XI научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ) по материалам конгрессов Европейского общества кардиологов, Европейского респираторного общества, международных конгрессов по гастроэнтерологии и эндокринологии 2019»

15 ноября

II Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Боль: от симптома к диагнозу и рациональному лечению»

22 ноября

X юбилейная научно-практическая конференция
«РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» с симпозиумом «Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

4 декабря

XIV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 27.

Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 27.

Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
«Pulmonology & Otorhinolaryngology»
M. TISHIN
(m.tishin@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 10 500 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

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

Print run of 10 500 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клиническая эффективность

В.И. ПОПАДЮК, И.М. КИРИЧЕНКО, Н.С. ТОКАРЕВА
Эбастин в терапии сезонного аллергического ринита 8

Оригинальные исследования

Л.А. ШОВКУН, Д.А. КУДЛАЙ, Н.Ю. НИКОЛЕНКО,
Е.Д. КАМПОС, И.М. ФРАНЧУК
Терапия сопровождения и предупреждения
нежелательных реакций у больных туберкулезом легких 12

Лекции для врачей

Н.М. КРАСНОВА, А.Ф. КРАВЧЕНКО, Н.С. ВАЛЬ
Принципы рациональной терапии туберкулеза 20

Д.В. ЦЫГАНКО, Н.Г. БЕРДНИКОВА,
Л.М. КРАСНЫХ, В.А. МЕНЬШОВ, С.Н. ПОЛИТКИНА,
Ю.А. АНТОНОВСКИЙ
Некоторые клинико-фармакологические аспекты
терапии внебольничной пневмонии 28

Обзор

А.А. ЗАЙЦЕВ
Кашель: по страницам международных рекомендаций 38

Медицинский форум

Лечение тяжелой бронхиальной астмы: текущие опции
и новые возможности 50

Contents

Clinical Efficacy

V.I. POPADUK, I.M. KIRICHENKO, N.S. TOKAREVA
Ebastine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis

Original Studies

L.A. SHOVKUN, D.A. KUDLAY, N.Yu. NIKOLENKO,
Ye.D. CAMPOS, I.M. FRANCHUK
Accompanying and Prevention Therapy of Undesirable Reactions
in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Clinical Lectures

N.M. KRASNOVA, A.F. KRAVCHENKO, N.S. VAL
Principles of Rational Chemotherapy for Tuberculosis

D.V. TSIGANKO, N.G. BERDNIKOVA,
L.M. KRASNIKH, V.A. MENSHOV, S.N. POLITKINA,
Yu.A. ANTONOVSKY
Some Clinical and Pharmacological Aspects of Community
Pneumonia Therapy

Review

A.A. ZAYTSEV
Cough: Through the Pages of International Recommendations

Medical Forum

Severe Bronchial Asthma Treatment: Current Options
and New Opportunities

XXI

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

15 ноября 2019

Москва, РУДН,
ул. Миклухо-Макляя, 6

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ



20 ОКТЯБРЯ

Окончание
приема тезисов



1 НОЯБРЯ

Окончание
регистрации

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Клиническое питание в многопрофильном стационаре
- Генетические и молекулярные механизмы критических состояний
- Острая дыхательная недостаточность и методы ее коррекции
- Актуальные вопросы профилактики и лечения внезапной сердечной смерти в России
- Травма, кровопотеря, шок
- Механизмы развития критических состояний
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в сердечно-сосудистой хирургии
- Анестезиология-реаниматология в акушерстве, неонатологии и педиатрии
- Реабилитация в отделениях реаниматологии
- Технологии высшего и дополнительного профессионального медицинского образования
- Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии
- Изменения ЦНС при критических состояниях
- Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии
- Использование современных симуляционных технологий в первичной специализированной аккредитации ординаторов

Организаторы

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
- Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Российского университета дружбы народов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Общество по изучению шока
- Национальный совет по реанимации (Россия)

При поддержке

- Федерации анестезиологов и реаниматологов

По вопросам участия:

Супрун Алексей Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб.113
E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

По вопросам научной программы:

Гусев Юрий Тел.: +7 (495) 650-96-77
E-mail: or_org@mail.ru

spasti-zhizn.ru

Российский университет дружбы народов

Реклама



Эбастин в терапии сезонного аллергического ринита

В.И. Попадюк, д.м.н., проф., И.М. Кириченко, д.м.н., проф.,
Н.С. Токарева, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Михайловна Кириченко, loririna@yandex.ru

Для цитирования: Попадюк В.И., Кириченко И.М., Токарева Н.С. Эбастин в терапии сезонного аллергического ринита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-8-11

В статье приведены результаты российских и зарубежных исследований клинической эффективности антигистаминных средств при сезонном аллергическом рините. Показана эффективность и безопасность эбастина при длительном применении у пациентов с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, эффективность, эбастин

Согласно результатам исследований, в настоящее время заболеваемость и распространенность аллергических болезней в разных странах достигают 20–40%. Аллергический ринит (АР) относится к наиболее частым аллергическим заболеваниям, им страдает 10–20% населения во всем мире [1].

В исследовании, проведенном в 2001 г. среди взрослого населения (≥ 18 лет) шести европейских стран, распространенность клинически подтвержденного АР варьировалась от 17 до 29% (в среднем 22,7%). При этом отмечалась существенная разница между показателем распространенности АР и частотой реально диагностированных случаев заболевания [2, 3]. По данным официальной статистики, в России аллергические заболевания выявляются у 10–15% населения (в зависимости от региона). Распространенность АР по регионам колеблется от 12,7 до

24%. У детей она достигает 40% [4]. Аллергический ринит характеризуется IgE-опосредованным воспалением, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку полости носа, и наличием симптомов, таких как заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в полости носа [5].

Формирование, развитие и течение АР во многом зависят от наследуемых факторов, предрасполагающих к развитию аллергии и проявляющихся в результате патогенного воздействия внешней среды при нарушении экологии, неправильном питании, снижении иммунитета.

Ранее АР подразделяли на сезонный и круглогодичный. Сезонный аллергический ринит (САР) связан с воздействием двух основных групп аллергенов – пыльцы растений и спор плесневых грибов, как правило вегетирующих на растениях. Заболевание харак-

теризуется строгой сезонностью. Симптомы рецидивируют из года в год в одно и то же время в зависимости от периода цветения определенных видов растений. Интенсивность симптомов обусловлена концентрацией пыльцы в воздухе. У чувствительных пациентов симптомы могут возникать и при низкой концентрации пыльцы. По окончании сезона цветения симптомы исчезают, однако у ряда пациентов может отмечаться так называемый премемирующий эффект – постепенное купирование симптомов заболевания в течение двух-трех недель после окончания сезона пыления. Такой феномен объясняется повышенной неспецифической реактивностью слизистой оболочки носа после длительного воздействия пыльцы. Отчетливо прослеживаются влияние погоды на состояние больного, высокая чувствительность в период обострения к неспецифическим раздражителям, таким как уличная пыль, резкие запахи. САР характеризуется появлением клинических симптомов (зуд, чихание, ринорея) через несколько минут после контакта с аллергеном, а у некоторых больных – через 6–12 часов (поздняя фаза аллергической реакции). Поздняя фаза характеризуется более выраженной гиперреактивностью слизис-



той оболочки носа как на аллергены, так и на неспецифические раздражители.

Круглогодичный аллергический ринит (КАР) связан с воздействием ингаляционных аллергенов жилища, клещей домашней пыли и аллергенов домашних животных, тараканов и др. Заболевание характеризуется периодической или постоянной симптоматикой без выраженных сезонных колебаний на протяжении всего года. При выезде за город симптомы заболевания обычно исчезают или уменьшаются.

Отмечается высокая чувствительность к неспецифическим раздражителям (табачный дым, холодный воздух, химические поллютанты: диоксид серы, озон, угарный газ, диоксид азота). На фоне КАР нередко возникают синусит, евстахиит, отит, гиперплазия аденоидной ткани, носовые кровотечения, приступы сухого кашля. У детей, страдающих КАР, часто имеют место повышенная утомляемость, головная боль, сердцебиение, потливость [6].

Данная классификация была пересмотрена международной группой экспертов ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) в 2001 г. [7]. Оснований для пересмотра было несколько. Во-первых, в ряде регионов мира воздействие аллергенов пыльцы и плесени может быть круглогодичным. Во-вторых, симптомы АР с сенсibilизацией к бытовым аллергенам присутствуют круглый год далеко не у всех больных. В-третьих, многие пациенты с АР имеют сенсibilизацию как к пыльцевым, так и к бытовым аллергенам. В-четвертых, неспецифические триггеры, воздействующие на пациента круглый год, способны постоянно поддерживать симптомы заболевания.

В основу классификации АР легли частота и выраженность клинических симптомов, а также степень нарушения качества жизни. По частоте АР подразделяют на интермиттирующий и персис-

тирующий, по тяжести – на легкий, среднетяжелый и тяжелый.

Предложенная классификация имеет важное практическое значение. При сезонном и круглогодичном АР симптомы заболевания ассоциируются с теми аллергенами, к которым чувствителен больной. Определения «интермиттирующий» (легкий) и «персистирующий» (среднетяжелый, тяжелый) позволяют оценить выраженность клинических симптомов, их влияние на качество жизни и выбор терапии. Терапия АР многоступенчатая и зависит от тяжести симптомов (рис. 1) [8].

Предложено несколько алгоритмов лечения АР с учетом его классификации. Большинство рекомендаций в целом согласуются между собой и обычно предполагают ступенчатую схему лечения в соответствии с тяжестью заболевания и видом АР.

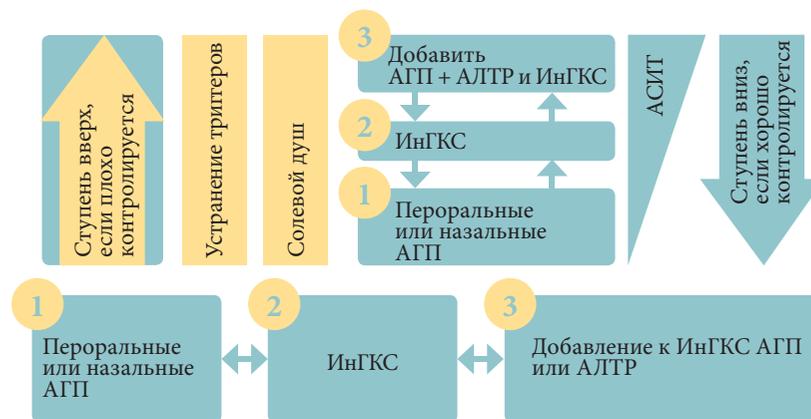
Основные направления фармако-терапии АР следующие:

- проведение элиминационных мероприятий;
- назначение коротких курсов деконгестантов (3–5 дней);
- применение системных антигистаминных препаратов с противовоспалительным и противоотечным эффектом (дезлоратадин при САР и КАР, левоцетиризин – при полиорганной аллергии);
- проведение профилактических курсов кромонов (топических и системных);

- использование топической (по показаниям) системной антимикробной, в том числе противогрибковой, терапии;

- назначение топических глюкокортикостероидов (ГКС) короткими курсами при обострении как аллергического, так и бактериального воспаления.

Первая, вторая и третья ступени терапии зависят от тяжести АР. Фармакотерапию АР начинают с приема пероральных или назальных антигистаминных препаратов (АГП) (первая ступень). При неэффективности лечения используются интраназальные ГКС (ИнГКС) (вторая ступень). На третьей ступени к ИнГКС добавляют АГП и/или антагонисты рецепторов лейкотриенов. Если в течение одной-двух недель эффекта не наблюдается, следует пересмотреть диагноз. Если у детей младше двух лет АГП неэффективны, необходимо также пересмотреть диагноз. Антагонисты H_1 -рецепторов первого поколения легко проникают через гематоэнцефалический барьер благодаря своей липофильности и электростатическому заряду. В центральной нервной системе кроме блокады H_1 -рецепторов многие антагонисты H_1 -рецепторов блокируют мускариновые, серотониновые и альфа-адренергические рецепторы, что также может вызывать сонливость и другие проявления центрального действия этих препаратов. Учитывая побочные эффекты антагонистов



Примечание. АЛТР – антагонист лейкотриеновых рецепторов. ИнГКС – интраназальный глюкокортикостероид. АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия.

Рис. 1. Схема ступенчатой терапии АР



H₁-рецепторов первого поколения (рис. 2), приоритет следует отдавать антагонистам H₁-рецепторов второго поколения [9].

АГП второго поколения являются препаратами первого ряда в лечении различных форм АР. АГП второго поколения отличают высокое сродство к H₁-рецепторам (обеспечивает избирательность их блокады, отсутствие связывания с холино- и адренорецепторами и, как следствие, уменьшение побочных эффектов), прочность связывания с H₁-рецепторами (гарантирует значительную продолжительность терапевтического действия и возможность однократного приема в течение суток), а также низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера (соответственно отсутствуют седативный эффект и вмешательство в психомоторные функции) [10].

Эффективность препаратов различных групп в отношении контроля симптомов АР неодинакова (таблица) [11].

В клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов указано, что для достижения зна-

чимого терапевтического эффекта необходимо увеличить дозу АГП второго поколения [12]. Среди препаратов, представленных сегодня на отечественном фармацевтическом рынке, двойная дозировка возможна лишь у эбастина. Особенность фармакокинетики препарата состоит в его быстрой метаболизации в фармакологически активный метаболит – каребастин. Начало действия эбастина 10 мг отмечается через 1–1,5 часа после однократного приема. Через 2,5 часа пиковая концентрация каребастина в плазме крови достигает 80–100 нг/мл. Эбастин характеризуется высокой биодоступностью. Прием пищи не влияет на его всасывание из желудочно-кишечного тракта. Благодаря активному связыванию с белками плазмы каребастин имеет высокий объем распределения. Основным способом выведения каребастина из организма является почечная фильтрация, в меньшей степени препарат выделяется с калом. Конечный период полувыведения – 15–19 часов. Уровень максимальной концентрации каребастина в плазме крови возрастает в зависимости от при-

нятой дозы эбастина, но время достижения максимальной концентрации и конечный период полувыведения остаются стабильными при использовании эбастина 10–30 мг. Конечный полупериод выведения сопоставим у молодых и пожилых лиц. Поэтому препарат могут принимать все пациенты без коррекции дозы в зависимости от возраста. Нарушение функции печени и почек оказывает минимальное влияние на фармакокинетику каребастина. Это также облегчает выбор препарата у больных с сопутствующей патологией.

По данным P. Gehhano и соавт. (1996), в дозах (60 мг/сут), в 3–6 раз превышающих терапевтические, эбастин не оказывает существенного влияния на интервал QT. Подтверждение тому – отсутствие разницы с данными, полученными в исследовании плацебо. В то же время, например, терфенадин при трехкратном превышении терапевтической дозы оказывает выраженное нежелательное действие, значительно удлиняя интервал QT [13].

В 2000 г. P. Ratner и соавт. проводили сравнительные клинические исследования эффективности эбастина 20 мг/сут и лоратадина 10 мг/сут у пациентов с персистирующим АР. По сравнению с лоратадином эбастин 20 мг/сут продемонстрировал более значимый клинический эффект, хорошую переносимость. На фоне его применения отсутствовали нежелательные явления [14, 15].

В 2013 г. M. Robert и соавт. в параллельном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании оценивали эффективность комбинации эбастина 10 мг/сут и деконгестанта для облегчения симптомов простуды. По истечении трех дней от начала терапии в группе комбинированного лечения (эбастин + деконгестант) пациентов с положительной динамикой состояния было больше, чем в группе плацебо. Статистически значимое уменьшение выраженности глазных и носовых симптомов зарегистрировано в группе комбинированной



Рис. 2. Побочные эффекты антагонистов H₁-рецепторов первого поколения

Эффективность контроля симптомов АР при использовании препаратов различных групп, согласно рекомендациям ARIA

Препарат	Заложенность	Ринорея	Зуд/чихание	Продолжительность действия, ч
ИнГКС	+++	+++	++/+++	12–48
АГП внутрь и местно	+	++	+++/++	12–24
Деконгестанты	+++	-	-/-	3–24
Кромоны назально	+	+	+/+	2–6
Антихолинергические препараты	-	++	-/-	4–12
Антилейкотриеновые препараты	++	+	-/-	Нет данных



терапии. Наблюдались хорошая переносимость и безопасность совместного применения исследуемых препаратов [16].

В 2015 г. О.С. Бодня и соавт. провели сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности эбастина, цетиризина и лоратадина у пациентов с сезонным АР. АГП второго поколения в монорежиме успешно купировали как назальные, так

и конъюнктивальные симптомы ринита. Все препараты показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность в течение двухнедельного курса. На фоне применения эбастина отмечался более быстрый и значимый клинический эффект по сравнению с другими исследуемыми препаратами. Кроме того, ученые оценивали маркер аллергического воспаления в полости носа – эозинофильный катионный

протеин, который определяли в назальных смывах до начала и в конце лечения. Снижение этого показателя оказалось более выраженным (на 37%) у пациентов, получавших эбастин [17].

Таким образом, применение эбастина при САР длительными курсами обоснованно, эффективно и безопасно. Препарат имеет преимущества перед другими АГП второго поколения. 

Литература

1. Рязанцев С.В., Артюшкин С.А. Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фармакотерапии. Методические рекомендации. СПб.: Полифорум Групп, 2017.
2. Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. Аллергические риниты у детей и взрослых. Махачкала, 2002.
3. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24. № 5. P. 758–764.
4. Bauchau V., Durham S.R. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis // Allergy. 2005. Vol. 60. № 3. P. 350–353.
5. Арефьева Н.А. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии. Уфа: БГМУ, 1997.
6. РАДАР. Аллергический ринит у детей. Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет, 2015.
7. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. Suppl. 5. P. S147–334.
8. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. 2013. Vol. 68. № 9. P. 1102–1116.
9. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998.
10. Гуцин И.С., Фридлянд Д.Г., Порошина Ю.А. Индивидуализация выбора H1-антагониста для лечения аллергического ринита // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2001. № 8. С. 44–50.
11. Compalati E., Penagos M., Henley K., Canonica G.W. Allergy prevalence survey by the World Allergy Organization // J. World Allergy Org. 2007. Vol. 19. P. 82–90.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018.
13. Gehhano P., Bremard-Oury C., Zeisser Ph. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 1996. Vol. 76. № 6. P. 507–512.
14. Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 1. P. 1101–1107.
15. 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.
16. Robert M., Llorens M., Garcia E., Luria X. Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита) // Трудный пациент. 2013. Т. 11. № 1. С. 35–40.
17. Бодня О.С., Ненашева Н.М., Андренова Г.В. и др. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 3. С. 101–108.

Ebastine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis

V.I. Popaduk, MD, PhD, Prof., I.M. Kirichenko, MD, PhD, Prof., N.S. Tokareva, PhD

People's Friendship University of Russia

Contact person: Irina M. Kirichenko, loririna@yandex.ru

In the article the results of Russian and foreign authors aimed to investigate the clinical effectiveness of antihistamines in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The authors noted ebastine efficacy and safety of long-term use in patients with allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, antihistamines, efficacy, ebastine



¹ Ростовский
государственный
медицинский
университет

² Институт
иммунологии
ФМБА России

³ Московский
городской научно-
практический центр
борьбы с туберкулезом
Департамента
здравоохранения
Москвы

Терапия сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных туберкулезом легких

Л.А. Шовкун, д.м.н., проф.¹, Д.А. Кудлай, д.м.н., проф.²,
Н.Ю. Николенко³, Е.Д. Кампос, к.м.н.¹, И.М. Франчук¹

Адрес для переписки: Людмила Анатольевна Шовкун, lshovkun@mail.ru

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. и др. Терапия сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-12-18

Цель исследования – оценить эффективность препарата Фосфоглив в терапии сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза.

Материал и методы. Нежелательные реакции изучали у 76 пациентов, принимавших Фосфоглив (основная группа), и 68 пациентов, получавших Эссенциале форте Н (группа сравнения). Все больные находились на режиме I химиотерапии.

Результаты. Через два месяца терапии в основной группе нежелательные реакции легкой степени (по международной шкале СТСАЕ) отмечались в 16 (21,1%) случаях (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 12,5–31,9), средней степени – в восьми (10,5%) (95% ДИ 4,7–19,7), в группе сравнения – в 17 (25,0%) (95% ДИ 15,3–37,0) и 15 (22,1%) случаях (95% ДИ 12,9–33,7) соответственно. Кроме того, в группе сравнения у четырех (5,9%) пациентов (95% ДИ 1,6–14,4) отмечались тяжелые нарушения. Спустя четыре месяца лечения в основной группе нежелательные реакции легкой степени были зарегистрированы лишь у восьми пациентов, в группе сравнения – у 18 (26,4%) (95% ДИ 16,5–38,5), средней степени – у семи (10,3%) (95% ДИ 4,2–20,1). На фоне лечения как через два, так и через четыре месяца в группе сравнения состояние системы свободнорадикального окисления свидетельствовало о сохранявшейся высокой активности. В основной группе уже через два месяца соответствующие показатели нормализовались. В основной группе терапия оказалась более эффективной, чем в группе сравнения: спустя четыре месяца лечения полости распада сохранялись у 6,6 (95% ДИ 2,2–14,7) и 25% пациентов (95% ДИ 15,3–37,0) соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: туберкулез легких, нежелательные реакции, Фосфоглив

Лечение туберкулеза легких представляет сложную задачу и в большинстве случаев зависит от переносимости химиотерапии. Развитие нежелательных реакций (НР) со стороны различных органов и систем неизбежно приводит к прерыванию или прекращению приема противотуберкулезных препаратов. Целесообразность терапии сопровождения, способной предупредить развитие и снизить частоту и выраженность НР, на фоне химиотерапии не вызывает сомнений. НР часто наблюдаются со стороны органов желудочно-кишечного тракта, особенно печени [1–5].

Противотуберкулезные препараты, характеризующиеся более выраженной токсичностью, в той или иной степени вызывают поражение печени. При этом активация свободнорадикального окисления (СРО) служит главным пусковым патогенетическим механизмом, разрушающим мембраны клеток печени при возникновении НР на фоне противотуберкулезной терапии [6].

Для купирования гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов применяются различные лекарственные средства [2, 4, 5, 7, 8]. Однако, по нашему мнению, одним из наиболее перспективных средств,



позволяющих предупредить развитие, а также снизить частоту и выраженность НР, является Фосфоглив – соединение фосфатидилхолина (ФХ) и тринатриевой соли глицерризиновой кислоты (ГК). Включение Фосфоглива в терапию сопровождения у больных туберкулезом наиболее оправданно, поскольку препарат обладает уникальным сочетанным действием и влияет на различные звенья цитотоксических и иммунопатологических состояний, что скорее всего связано в большей степени с его воздействием на свободнорадикальные процессы [9–12].

ФХ (действующее вещество фосфолипидов) – основной структурный элемент клеточных и внутриклеточных мембран, восстанавливающий их структуру и функции при повреждении и оказывающий цитопротективный эффект. ФХ ингибирует формирование соединительной ткани, снижая риск возникновения фиброза и цирроза печени.

ГК обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, гепатопротективным действием, а также антиоксидантной активностью, обусловленной ингибированием протеинкиназы С, усиливающей перекисное окисление липидов (ПОЛ) через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Связываясь с прооксидантом простагландином Е₂, ГК инактивирует ферменты, инициирующие ПОЛ в клетках печени, и снижает уровень сывороточных трансаминаз. Ее антиоксидантные свойства объясняются особенностями химического строения молекулы – концевым расположением глюкуроновой кислоты в углеводной цепи молекулы гликозида [9, 13, 14].

Таким образом, Фосфоглив относится к препаратам, сочетающим в себе механизмы действия двух биологически активных природных соединений (ФХ и ГК) с мембранопротективным, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Фосфоглив в схеме терапии сопровождения и предупреждения НР у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ).

Материал и методы исследования

Научное наблюдательное исследование проведено на базе ГБУ РО «Противотуберкулезный клинический диспансер» г. Ростова-на-Дону. В исследовании участвовали 144 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Всем пациентам назначали лечение по режиму I химиотерапии (интенсивная фаза), согласно приказу Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951.

Больные были разделены на две группы – основную и группу сравнения. 76 пациентов основной группы получали Фосфоглив в качестве терапии сопровождения по две капсулы три раза в день в течение четырех месяцев. 68 пациентам группы сравнения назначали Эссенциале форте Н по две капсулы три раза в день.

Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, беременность, контакт с больными туберкулезом с подтвержденной лекарственной устойчивостью в анамнезе, установленная лекарственная устойчивость выделяемых МБТ, алкоголизм, наркомания в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, ВИЧ-инфекция.

Распределение по клиническим формам туберкулеза было следующим. Преобладал инфильтративный туберкулез – 52 (68,4%) пациента основной группы и 46 (67,7%) больных группы сравнения. Диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 24 (31,6%) больных основной группы и 22 (32,3%) пациентов группы сравнения.

До начала лечения пациентам обеих групп проводили клиническое, инструментально-лабораторное обследование, включавшее биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТФ), общий билирубин, щелочная фосфатаза), лучевые методы (рентгенография, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки), микробиологические методы (световая и люминесцентная микроскопия мазка мокроты, посев на среду Левенштейна – Йенсена и ВАСТЕС MGIT 960), молекулярно-генетические методы – ТВ-Биочип, оценку состояния системы СРО и антиоксидантной защиты (определение активности каталазы плазмы крови, каталазы эритроцитов, миелопероксидазы в нейтрофилах, интенсивность хемилюминесценции плазмы крови). Показатели контролировали спустя два и четыре месяца лечения. Мониторинг и оценку тяжести НР проводили по международной пятибалльной шкале СТСАЕ [15]. Данные представляли с учетом общепринятых рекомендаций [16]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Microsoft Office Excel 2010. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М для абсолютных величин и Р – для относительных, доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей методом Клоппера – Пирсона. Уровень статистической значимости различий (р) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала лечения в основной группе общая слабость отмечалась у 63 (81,6%) пациентов (95% ДИ 71,0–89,6), снижение аппетита – у 45 (59,2%) (95% ДИ 47,3–70,4),

пульмонология



Таблица 1. Динамика частоты клинических симптомов при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, % (95% ДИ)

Симптомы	Основная группа (n = 76)			Группа сравнения (n = 68)		
	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Слабость	81,6 (71,0–89,6)*	40,8 (29,7–52,7)*	7,9 (3,0–16,4)*	82,4 (71,2–90,5)*	55,9 (43,3–67,9)*	25,0 (15,3–37,0)*
Снижение аппетита	59,2 (47,3–70,4)*	34,2 (23,7–46,0)*	0*, **	53,0 (40,5–65,2)*	29,4 (19,0–41,7)	20,6 (11,7–32,1)*, **
Тошнота	0*	10,5 (4,7–19,7)*	0*, **	0*	25,0 (15,3–37,0)*	19,1 (10,6–30,5)**
Рвота	0	0**	0**	0*	8,8 (3,3–18,2)*, **	4,4 (0,9–12,4)**
Боль в животе	0*	10,5 (4,7–19,7)*	0*, **	0*	20,6 (11,7–32,1)*, **	5,9 (1,6–14,4)**
Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м ²)	48,6 (37,0–56,7)*	21,1 (12,5–31,9)*	4,0 (0,82–11,1)*, **	44,1 (32,1–56,7)	30,9 (20,2–43,3)	20,6 (11,7–32,1)**

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

в группе сравнения – у 56 (82,4%) (95% ДИ 71,2–90,5) и 37 (53,0%) больных (95% ДИ 40,5–65,2) соответственно. Дефицит массы тела зарегистрирован у 37 (48,6%) больных основной группы (95% ДИ 37,0–60,4) и 30 (44,1%) – группы сравнения (95% ДИ 32,1–56,7). Через два месяца лечения в обеих группах зафиксировано достоверное уменьшение общей слабости, а в основной группе – частоты снижения аппетита и дефицита массы тела. В обеих группах отмечались признаки гепатотоксических реакций. Восемь (10,5%) пациентов основной группы (98% ДИ 4,7–19,7) предъявляли жалобы на тошноту и боль в животе. В группе сравнения у 17 (25,0%) больных (95% ДИ 15,3–37,0) наблюдалась тошнота, у 14 (20,6%) (95% ДИ 11,7–32,1) – боль в животе, у шести (8,8%) – рвота (95% ДИ 3,3–18,2). Через четыре месяца лечения в основной группе отмечалось значительное улучшение клинических симптомов. Общая слабость сохранялась лишь у шести (7,9%) пациентов (95% ДИ 3,0–16,4), дефицит массы тела – у трех (4,0%) (95% ДИ 0,82–11,1). Нарушения аппетита, тошнота, рвота, боль в животе не выявлены ни у одного

пациента. В то же время в группе сравнения жалобы на слабость сохранялись у 17 (25,0%) больных (95% ДИ 15,3–37,0), снижение аппетита и массы тела отмечалось у 14 (20,6%) больных (95% ДИ 11,7–32,1). Имели место признаки гепатотоксических реакций: тошнота у 13 (19,1%) пациентов (95% ДИ 10,6–30,5), боль в животе – у четырех (5,9%) (95% ДИ 1,6–14,4), рвота – у трех (4,4%) больных (95% ДИ 0,9–12,4) (табл. 1).

До начала лечения в обеих группах у большинства пациентов отмечались преимущественно нормальные показатели биохимического исследования крови. Незначительное повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы у шести (7,9%) пациентов основной группы (95% ДИ 3,0–16,4) и четырех (5,9%) больных группы сравнения (95% ДИ 1,6–14,4) могло быть обусловлено влиянием на печеночную паренхиму туберкулезной интоксикации. Значения общего билирубина и ГГТФ находились в пределах нормы. Через два месяца лечения в основной группе наблюдалось незначительное повышение уровней АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТФ. В группе сравнения повышение

аналогичных показателей было достоверно более значимым (табл. 2).

В основной группе НР легкой степени (по международной шкале СТСАЕ) на противотуберкулезные препараты зарегистрированы в 16 (21,1%) случаях (95% ДИ 12,5–31,9), средней степени – в восьми (10,5%) (95% ДИ 4,7–19,7). Выраженность побочных реакций не требовала отмены противотуберкулезной химиотерапии. В то же время в группе сравнения пациентов с НР на противотуберкулезные препараты было значительно больше: нарушения легкой степени выявлены в 17 (25,0%) случаях (95% ДИ 15,3–37,0), средней степени – в 15 (22,1%) (95% ДИ 12,9–33,7), тяжелые нарушения – в четырех (5,9%) (95% ДИ 1,6–14,4). В шести (8,8%) случаях (95% ДИ 3,3–18,2) потребовалась отмена противотуберкулезных препаратов для восстановления функции печени (табл. 3).

Через четыре месяца лечения в основной группе уровни печеночных трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и ГГТФ достоверно снизились, достигнув у большинства больных нормальных значений. НР легкой степени (незначительное повы-



шение уровней АЛТ и АСТ) зарегистрированы лишь у восьми пациентов. В группе сравнения нарушения легкой степени сохранялись у 18 (26,4%) больных (95% ДИ 16,5–38,5), средней степени – у семи (10,3%) (95% ДИ 4,2–20,1). Тяжелые НР на противотуберкулезные препараты в обеих группах отсутствовали (табл. 2 и 3).

На фоне проводимого лечения как через два, так и через четы-

ре месяца в группе сравнения состояние системы СРО и антиоксидантной защиты достоверно не изменилось. Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и активность миелопероксидазы оставались повышенными, что свидетельствовало о сохранявшейся высокой активности СРО. Активность каталазы в эритроцитах практически не изменилась, оставалась сниженной, что говорило о низком

уровне антиоксидантной защиты. Повышенный уровень каталазы плазмы свидетельствовал о разрушении клеточных мембран (каталаза является внутриклеточным ферментом). Процесс проокислительного преобладания над антиоксидантным процессом, что приводило к повреждению мембран гепатоцитов и клинически проявлялось в более частом возникновении выраженных нежелательных гепатотоксичес-

Таблица 2. Динамика показателей биохимического исследования крови при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н

Показатель	Основная группа (n = 76) М (95% ДИ)			Группа сравнения (n = 68) М (95% ДИ)		
	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
АЛТ, ЕД/л	39,6 (29,9–40,5)*	45,8 (35,2–53,1)**	26,4 (23,8–29,5)*, **	41,3 (40,6–42,0)*	68,0 (62,2–75,3)*, **	46,7 (40,8–53,1)*, **
АСТ, ЕД/л	27,8 (26,1–29,4)*	42,5 (35,2–55,7)*, **	28,3 (23,6–32,2)*, **	26,6 (25,0–27,2)*	73,4 (66,1–80,7)*, **	59,2 (47,4–68,6)**
Общий билирубин, мкмоль/л	7,5 (5,8–10,3)*	15,8 (12,0–17,3)*, **	8,4 (6,2–8,9)*, **	8,0 (6,8–9,9)*	22,8 (19,0–24,3)*, **	14,2 (11,9–16,5)*, **
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	150,2 (145,8–162,0)*	176,4 (162,4–188,0)*	138,8 (122,6–145,1)*, **	142,1 (135,3–158,0)*	200,3 (189,6–224,6)*	170,8 (162,6–179,5)*, **
ГГТФ, ЕД/л	38,4 (36,0–40,5)*	51,8 (47,9–54,4)*	35,3 (30,8–41,7)*, **	35,3 (35,1–37,6)*	65,4 (52,6–73,0)*	50,6 (45,9–57,2)*, **

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

Таблица 3. Частота и тяжесть нежелательных реакций (по международной шкале СТСАЕ) при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, % (95% ДИ)

Показатель	Основная группа (n = 76)			Группа сравнения (n = 68)		
	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Норма	92,1 (83,6–97,0)*	68,4 (56,8–78,6)*	89,5 (80,3–95,3)*, **	94,1 (85,6–98,4)*	47,0 (34,8–59,6)*	63,3 (50,7–64,6)**
Легкая степень	7,9 (3,0–16,4)	21,1 (12,5–31,9)	10,5 (4,7–19,7)	5,9 (1,6–14,4)*	25,0 (15,3–37,0)*	26,4 (16,5–38,5)
Средняя степень	0*	10,5 (4,7–19,7)*	0*, **	0*	22,1 (12,9–33,7)*	10,3 (4,2–20,1)**
Тяжелая степень	0	0**	0	0*	5,9 (1,6–14,4)*, **	0*
Отмена противотуберкулезных препаратов	0	0**	0	0*	8,8 (3,3–18,2)*, **	0*

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.



ких реакций. Для их купирования приходилось прерывать курс лечения. Как следствие – более медленное рассасывание инфильтрации и сохранение деструкции легочной ткани и бактериовыделения.

В основной группе на фоне проводимого лечения уже через два месяца отмечалось достоверное умеренное снижение интенсивности хемилюминесценции плазмы и активности миелопероксидазы, что свидетельствовало об уменьшении активности воспаления. Через четыре месяца показатели слегка превысили норму. Кроме того, отмечалась положительная динамика показателей антиоксидантной защиты: активность каталазы в эритроцитах возросла, а каталазы плазмы крови снизилась, что могло быть следствием уменьшения повреждающего действия активных форм кислорода и стабилизации клеточных мембран и клинически способствовало лучшей переносимости противотуберкулезной терапии, более быстрому закрытию полостей распада и абациллированию (табл. 4).

До начала лечения по выраженности инфильтрации, частоте деструкции и отсева сравниваемые группы достоверно не различались. Распространенный

процесс с поражением более двух сегментов отмечался у большинства пациентов – 52 (68,4%) случая (95% ДИ 56,8–78,6) в основной группе и 49 (72,1%) (95% ДИ 59,9–82,3) в группе сравнения, распад легочной ткани – 56 (73,7%) (95% ДИ 62,3–83,1) и 51 (75,0%) случаев (95% ДИ 63,0–84,7) соответственно. Через два месяца лечения частота деструкции в основной группе достоверно снизилась в 1,9 раза, признаки распада легочной ткани зафиксированы в 29 (38,2%) случаях (95% ДИ 27,3–50,0). В группе сравнения аналогичные показатели составили 1,4 раза (до 52,9%) (95% ДИ 40,5–65,2) и 36 случаев. Через четыре месяца лечения в основной группе признаки мелкой деструкции определялись лишь у пяти (6,6%) пациентов (95% ДИ 2,2–14,7). В группе сравнения распад легочной ткани сохранялся у 17 (25,0%) больных (95% ДИ 15,3–37,0) (табл. 5).

До начала лечения бактериовыделение наблюдалось у 58 (76,3%) пациентов основной группы (95% ДИ 65,2–85,3) и 51 (75,0%) пациента группы сравнения (95% ДИ 63,0–84,7). Методом световой бактериоскопии МБТ выявлены у 39 (51,3%) пациентов основной группы (95% ДИ 39,6–62,7) и 38 (55,8%) больных группы сравнения (95% ДИ 43,3–67,9).

Через два месяца терапии выделение МБТ снизилось в обеих группах. В основной бактериовыделение, выявляемое посевом на жидкие и плотные питательные среды и молекулярно-генетическим методом, сохранялось у 29 (38,2%) пациентов (95% ДИ 27,3–50,0), в группе сравнения – у 30 (44,2%) больных (95% ДИ 32,1–56,7). У семи (10,3%) пациентов группы сравнения (95% ДИ 4,2–20,1) МБТ определялись в мазках.

Через четыре месяца лечения у всех пациентов основной группы зафиксировано полное прекращение бактериовыделения. У семи (10,3%) пациентов группы сравнения (95% ДИ 4,2–20,1) выделение МБТ сохранялось (табл. 6). Таким образом, Фосфоглив положительно влияет на проявление двух ведущих синдромов лекарственного повреждения печени – цитолитического и холестатического, о чем свидетельствует снижение индикаторных печеночных ферментов.

Определение уровня показателей процессов СРО в организме позволяет раскрыть влияние Фосфоглива на ключевые механизмы повреждения печени в ходе терапии противотуберкулезными препаратами – окислительный стресс и воспаление и свидетельствует об антиокси-

Таблица 4. Динамика показателей СРО и антиоксидантной защиты при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н

Показатель	Основная группа (n = 76) М (95%ДИ)			Группа сравнения (n = 68) М (95%ДИ)		
	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови, имп/6 с	4466,7 (4214,3–4528,8)*	4024,1 (3936,2–4188,1)*, **	3726,4 (3512,3–3880,2)*, **	4510,7 (4335,2–4672,5)	4486,3 (4234,2–4538,5)**	4504,2 (4305,9–4710,1)**
Каталаза плазмы, мкмоль H ₂ O ₂ /мин × л	44,1 (42,0–46,3)*	41,5 (39,5–44,0)*, **	37,0 (34,5–39,0)*, **	45,6 (42,6–48,5)	49,9 (46,6–53,2)**	46,3 (42,8–49,8)**
Каталаза эритроцитов, мкмоль H ₂ O ₂ /мин × мгНв	66,1 (62,3–69,9)*	89,2 (78,3–99,5)*, **	111,2 (104,1–118,3)*, **	64,5 (60,0–69,0)	67,2 (61,7–74,3)**	72,4 (68,2–76,6)**
Миелопероксидаза, у.е./мг/мин	2,6 (2,4–2,8)*	2,2 (2,1–2,3)*, **	1,8 (1,7–2,0)*, **	2,6 (2,3–2,9)	2,6 (2,4–2,8)**	2,4 (2,2–2,6)**

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.



Таблица 5. Динамика рентгенологических симптомов в легких при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, %

Рентгенологический признак	Основная группа (n = 76) Р (95% ДИ)			Группа сравнения (n = 68) Р (95% ДИ)		
	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Ограниченный процесс (инфильтрация < 2 сегментов)	31,6 (21,4–43,3)*	51,3 (39,6–62,7)	69,9 (58,1–79,6)*. **	27,9 (17,7–40,2)*	35,3 (24,1–47,8)	44,2 (32,1–56,7)*. **
Распространенный процесс (инфильтрация > 2 сегментов)	68,4 (56,8–78,6)*	48,7 (37,0–60,4)	30,1 (20,3–41,9)*. **	72,1 (59,9–82,3)*	64,7 (52,2–75,9)	55,8 (43,3–67,9)*. **
Распад легочной ткани	73,7 (62,3–83,1)*	38,2 (27,3–50,0)*	6,6 (2,2–14,7)*. **	75,0 (63,0–84,7)*	52,9 (40,5–65,2)	25,0 (15,3–37,0)*. **
Отсев	48,7 (37,0–60,4)*	27,6 (18,0–39,1)	6,6 (2,2–14,7)*. **	44,2 (32,1–56,7)*	35,3 (24,1–47,8)	25,0 (15,3–37,0)**

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика частоты бактериовыделения при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, %

Метод исследования мокроты на МБТ	Основная группа (n = 76) Р (95% ДИ)			Группа сравнения (n = 68) Р (95% ДИ)		
	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Бактериоскопия	51,3 (39,6–62,70)*	0*. **	0*. **	55,8 (43,3–67,9)*	10,3 (4,2–20,1)*. **	8,8 (3,3–18,2)*. **
Посев на среду Левенштейна – Йенсена	76,3 (65,2–85,3)*	27,6 (18,0–39,1)*	0*. **	75,0 (63,0–84,7)*	44,2 (32,1–56,7)*	10,3 (4,2–20,1)**
Посев на жидкие среды (ВАСТЕС)	76,3 (65,2–85,3)*	27,6 (18,0–39,1)*	0*. **	75,0 (63,0–84,7)*	44,2 (32,1–56,7)*	10,3 (4,2–20,1)**
Полимеразная цепная реакция	76,3 (65,2–85,3)*	38,2 (27,3–50,0)*	0*. **	75,0 (63,0–84,7)*	44,2 (32,1–56,7)*	10,3 (4,2–20,1)*. **

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

дантном и противовоспалительном эффектах Фосфоглива, что сопровождается снижением НР со стороны печени (прежде всего с проявлениями цитолиза).

Выводы

Применение Фосфоглива в составе комплексной терапии больных

активным туберкулезом легких способствует снижению частоты и выраженности нежелательных реакций и сохранению непрерывности курса лечения, что может быть связано с антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим действием препарата.

Включение Фосфоглива в схему комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких способствует повышению эффективности лечения, о чем свидетельствуют показатели рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада, абациллирования. ☺

Литература

1. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е. и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018. № 3. С. 43–48.
2. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 5. С. 42–45.
3. Bright-Thomas R.J., Gondker A.R., Morris J., Ormerod L.P. Drug-related hepatitis in patients treated with standard anti-tuberculosis chemotherapy over a 30-year period // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016. Vol. 20. № 12. P. 1621–1624.



4. Saha A., Shanthi F.X.M., Winston A.B. et al. Prevalence of hepatotoxicity from antituberculosis therapy: a five-year experience from South India // J. Prim. Care Community Health. 2016. Vol. 7. № 3. P. 171–174.
5. Wu S., Xia Y., Lu X. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 30. № 3. P. 540–545.
6. Шенелев А.П., Шовкун Л.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии. Ростов-на-Дону, 2012.
7. Иванова Д.А., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Николенко Н.Ю. Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017. № 4. С. 22–27.
8. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. № 2. С. 72–78.
9. Арчаков А.И., Ипатов О.М., Торховская Т.И. Теоретические основы применения эссенциальных фосфолипидов и глицерризиновой кислоты в медицине. Симпозиум «Опыт клинического применения отечественного гепатопротектора «Фосфоглив». 8-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2001.
10. Буевров А.О. Глицерризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита у особых групп пациентов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 4. С. 3–9.
11. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/PO3-12) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 3. С. 57–68.
12. Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Влияние гепатопротектора «Фосфоглив®» на спектр фосфолипидов мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63. № 11. С. 686–690.
13. Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н. и др. Особенности всасывания глицерризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив» // Биомедицинская химия. 2012. Т. 58. № 5. С. 564–572.
14. Ипатов О.М., Зыкова М.Г., Прозоровский В.Н. и др. Возможности использования фосфолипидной наносистемы с глицерризиновой кислотой («Фосфоглив») для оптимизации лекарственных препаратов – на примере доксорубицина и будесонида // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. № 2. С. 185–193.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
16. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011.

Accompanying and Prevention Therapy of Undesirable Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis

L.A. Shovkun, MD, PhD, Prof.¹, D.A. Kudlay, MD, PhD, Prof.², N.Yu. Nikolenko³, Ye.D. Campos, PhD¹, I.M. Franchuk¹

¹ Rostov State Medical University

² Institute of Immunology of FMBA of Russia

³ Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow

Contact person: Lyudmila A. Shovkun, lshovkun@mail.ru

Objective of the study – to evaluate the effectiveness of the use of the drug Phosphogliv for the accompanying and prevention therapy of adverse reactions in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with confirmed drug sensitivity to mycobacterium tuberculosis.

Material and methods. Adverse reactions were studied when Phosphogliv was prescribed in 76 patients and in the comparison group in 68 patients who received Essentiale forte N, all patients were on chemotherapy regimen I.

Results. After 2 months in the main group, mild adverse reactions (according to the international scale STSAE), had 16 (21.1%) patients (95% CI 12.5–31.9), moderate severity – 8 (10.5%) patients (95% CI 4.7–19.7); in the comparison group – mild – 17 (25.0%) patients (95% CI 15.3–37.0), moderate – 15 (22.1%) patients (95% CI 12.9–33.7), 4 (5.9%) patients (95% CI 1.6–14.4) had severe disorders. After 4 months of treatment in the main group, mild adverse reactions were detected only in 8 patients, in the comparison group – in 18 (26.4%) patients (95% CI 16.5–38.5), moderate degree – in 7 (10.3%) patients (95% CI 4.2–20.1). During treatment, both after 2 and 4 months, in the comparison group, the state of the free radical oxidation system indicated a continuing high activity. In the main group after 2 months the indicators returned to normal. In patients of the main group, higher efficacy of treatment of pulmonary tuberculosis was established compared with the comparison group: after 4 months of treatment, the cavities preserved in 6.6% (2.2–14.7) and 25.0% (15.3–37.0), respectively ($p < 0.05$).

Key words: pulmonary tuberculosis, adverse reactions, Phosphogliv

Фосфоглив®

hns Фармстандарт

Забота о печени С УДВОЕННОЙ СИЛОЙ



Реклама



Единственный гепатопротектор с противовоспалительной активностью^{1,4}



Обладает антиоксидантным и антифибротическим действием^{1,2,3}



Применяется на всех стадиях поражения печени^{1,2,3}



Способствует восстановлению клеточных мембран¹

1. Данные из Инструкции по медицинскому применению препарата Фосфоглив 2. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/PO2-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицерризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. РЖГТК. 2017; 2 (27): 34-43 3. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягур» (PHG-M2/PO3-12). РЖГТК. 2017; № 27 (3): 57-68 4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом // Лечебное дело. - № 3. - С. 66-74

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



¹ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова (Якутск)

² Научно-практический центр «Фтизиатрия» Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)

Принципы рациональной терапии туберкулеза

Н.М. Краснова¹, А.Ф. Кравченко², Н.С. Валь²

Адрес для переписки: Наталия Михайловна Краснова, krasnova@mail.ru

Для цитирования: Краснова Н.М., Кравченко А.Ф., Валь Н.С. Принципы рациональной терапии туберкулеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 20–26.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-20-26

Основными причинами развития устойчивых микобактерий туберкулеза являются неадекватный режим химиотерапии, преждевременное прекращение и/или перерыв в лечении, отсутствие необходимого ассортимента и количества противотуберкулезных средств, использование некачественных препаратов. В статье проанализированы основные принципы рациональной терапии туберкулеза, в частности соблюдение клинических рекомендаций и назначение лекарственных средств согласно инструкции по применению.

Ключевые слова: туберкулез, клиническая фармакология, лекарственные средства, рациональная терапия, нежелательные побочные реакции, эффективность, безопасность

Эффективность курсовой химиотерапии по I–III режимам у вновь зарегистрированных пациентов с туберкулезом (независимо от результатов бактериоскопии при регистрации) достигается в 74,3% случаев [1]. При этом сохраняется рост лекарственно-устойчивых форм возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [2]. Увеличивается также доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (ЛУ).

Лечение пациентов с ЛУ – сложный процесс, сопряженный с низким показателем излечения и высоким показателем инвалидизации и смертности [3].

Основными причинами развития ЛУ микобактерий туберкулеза являются неадекватный режим химиотерапии, преждевременное

прекращение и/или перерыв в лечении, отсутствие необходимого ассортимента и количества противотуберкулезных препаратов, использование некачественных лекарственных средств (ЛС) [4, 5]. Безусловно, рациональное с точки зрения клинической фармакологии лечение туберкулеза должно основываться на общепринятых принципах, включающих:

- выбор оптимальных противотуберкулезных средств и комбинаций (режимы химиотерапии);
- использование рациональных лекарственных форм и способов введения препаратов;
- адекватный режим дозирования (разовая, суточная и курсовая доза, кратность введения);
- планирование сроков и методов контроля эффективности лечения;

- прогнозирование и профилактика развития нежелательных побочных реакций (НПР);
- оценка межлекарственного взаимодействия с препаратами, назначаемыми при сопутствующих заболеваниях.

Выбор оптимальных противотуберкулезных средств и комбинаций

Выбор противотуберкулезных средств – ответственный и трудный этап. В настоящее время в России лечение туберкулеза у взрослых и детей регламентируется клиническими рекомендациями, подготовленными экспертами на основе принципов доказательной медицины. Рекомендации, с одной стороны, препятствуют принятию врачом спонтанного, неадекватного решения и способствуют повышению качества медицинской помощи [6], с другой, не позволяют проводить индивидуальную терапию, не закрепленную в рекомендациях. Не получив ожидаемых результатов от проводимой химиотерапии, фтизиатр часто задается вопросом, продолжать лечение в стандартном режиме, согласно рекомендациям, или назначать индивидуальный режим, не предусмотренный рекомендациями. Такой режим может привести к развитию и распространению устойчивости возбудителя. Несоблюдение рекомендаций приравнивается к оказанию некачественной медицинской помощи.



При рациональном выборе ЛС необходимо помнить, что профиль пациента (диагноз, возраст, сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез и др.) должен совпадать с профилем ЛС (фармакологическое действие, фармакокинетика, показания и противопоказания к применению, межлекарственное взаимодействие) [7].

В реальной клинической практике ЛС нередко назначают с нарушением утвержденной инструкции, то есть off-label (использование по показаниям, не предусмотренным в инструкции). Препараты, используемые off-label при туберкулезе, часто не зарегистрированы как противотуберкулезные, но имеющиеся научные данные позволяют предположить, что необходимый эффект на фоне их применения будет достигнут (амикацин, амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, линезолид) [8].

В некоторых случаях противотуберкулезные ЛС назначают off-label детям. В инструкции по применению ряда ЛС имеются возрастные ограничения. Так, пипразинамид (таблетки) противопоказан детям до трех лет, этамбутол (таблетки) – детям до 13 лет, теризидон (капсулы) – до 14 лет [9].

На выбор противотуберкулезных средств влияет возраст пациентов (детский и пожилой). Особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у детей (незрелость рецепторного аппарата тканей и органов, ферментов биотрансформации, возрастные особенности качественного и количественного состава белковых фракций плазмы крови) [10] обуславливают различия фармакологического ответа, в том числе специфического, не описанного у взрослых.

У пожилых пациентов в процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижаются холинергическая передача, клубочковая фильтрация, содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, повышается проницаемость гематоэнцефалического

барьера. Из-за изменений фармакодинамики/фармакокинетики ЛС лицам старше 65 лет такие препараты, как изониазид, капреомидин, бедаквиллин, теризидон, назначают с осторожностью [9].

Выбор рациональных лекарственных форм и способов их введения

Выбор лекарственных форм противотуберкулезных средств обусловлен необходимостью создания высоких концентраций ЛС в крови или очаге патологического процесса (легкие, костная ткань, спинномозговая жидкость и др.), продолжительностью периода времени до достижения поставленных целей лечения, состоянием систем организма, обеспечивающих фармакокинетические процессы ЛС, удобством для пациента [7]. Применение рациональных лекарственных форм – определяющий фактор эффективности лечения.

При болюсном внутривенном введении быстро достигается максимальная концентрация ЛС в крови и развивается оптимальный терапевтический эффект. При капельном введении терапевтический эффект развивается медленнее. При пероральном применении ЛС претерпевают ряд последовательных превращений, что обуславливает значительную вариабельность их фармакокинетических и терапевтических эффектов. Фармакокинетические параметры ЛС зависят от скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, влияния рН желудочных соков, взаимодействия с пищей, особенностей кровоснабжения кишечника, длительности применения, межлекарственного взаимодействия и ряда других факторов [11].

Выбор лекарственной формы в педиатрической практике требует особого подхода. Предпочтение отдается внесосудистым способам введения (пероральное применение). Детям дошкольного возраста целесообразно назначать жидкие формы (сиропы, растворы, суспензии), школьникам – таблетки, драже, капсулы, гранулы. Таблетки,

покрытые оболочкой (пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид), капсулы (рифампицин, теризидон) со специальной кислотоустойчивой оболочкой малоприспособлены для применения у детей. При делении таблетки или раскрытии капсулы лекарственное вещество под агрессивным воздействием компонентов пищеварительного сока разрушается и утрачивает активность.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза [12] рекомендуют комбинированные противотуберкулезные средства с фиксированными дозами в целях сокращения количества таблеток за прием и повышения эффективности лечения, предотвращения роста ЛУ форм туберкулеза [13]. Однако внедрение в практику комбинированных ЛС требует тщательной оценки потенциальных преимуществ и недостатков (сложность и негибкость титрования дозы, высокая частота неустраняемых НПР) [14]. В российских клинических рекомендациях комбинированные средства в фиксированных дозах в качестве рекомендуемой лекарственной формы официально не обозначены.

Разработка новых препаратов – дорогостоящий и трудоемкий процесс. Альтернативой таким препаратам могут стать инновационные лекарственные формы, в которых роль носителей лекарственного вещества играют липосомы, ниосомы, жидкие кристаллы, твердые липидные наночастицы, полимерные мицеллы, дендримеры, наноэмульсии [15].

Что касается педиатрической практики, необходимо расширять возрастные границы показаний противотуберкулезных средств, разрабатывать новые лекарственные формы – pro infantibus (for children) в разных дозах с учетом особенностей фармакодинамики/фармакокинетики детского организма.

Адекватный режим дозирования

Понимание клинического значения фармакокинетических параметров ЛС и их особенностей лежит в основе рационального режима дозиро-

пульмонология



вания в соответствии с принципом совпадения профиля ЛС (фармакокинетика) и профиля пациента [7]. Крайне важно корректировать дозовый режим при печеночной и почечной недостаточности. Метаболизм и клиренс ЛС меняются пропорционально выраженности нарушений функции печени. Единых рекомендаций по коррекции режима дозирования и четких критериев, определяющих степень снижения доз в зависимости от выраженности проявлений печеночной недостаточности у взрослых и детей, не существует [16].

В некоторых инструкциях по применению препаратов их дозы для взрослых корректируются в зависимости от степени нарушений функции печени. Для оценки состояния пациента и прогнозирования его выживаемости используется шкала Чайлда – Пью. Вместе с тем данная шкала имеет ряд ограничений и не всегда позволяет охарактеризовать способность печени метаболизировать различные ЛС.

При почечной недостаточности увеличивается период полувыведения, ЛС кумулируются в организме, что требует изменения не только их дозы, но и кратности введения. Для коррекции доз ЛС у взрослых рекомендуется использовать формулу расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ, основанную на стандартизованных процедурах измерения уровня креатинина. Расчет скорости фильтрации позволяет получить более точные результаты [17]. Для объективной оценки скорости клубочковой фильтрации у детей используется формула Шварца [18].

Во избежание назначения ЛС off-label врач в каждом конкретном случае должен оценить риск и пользу ЛС, ознакомиться с инструкцией по его применению, особенно с разделом «Способы применения и дозы».

В зависимости от особенностей фармакодинамики/фармакокинетики antimicrobные средства подразделяют на группы с концентрационнозависимой и времязависимой активностью. Что касается концентрационнозависимых антибиотиков,

степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови. Дозирование таких ЛС направлено на достижение максимально переносимой концентрации ЛС при достаточно длительных интервалах между введениями (рифампицин, аминогликозиды, фторхинолоны). Для времязависимых средств (бета-лактамы, антибиотика, линезолид) основным требованием к режиму дозирования является длительное поддержание относительно невысоких концентраций в плазме крови [19]. Оптимальная частота приема ЛС зависит от периода полувыведения. Длительный период полувыведения характерен для изониазида, рифампицина, пипразинамида, этамбутола. Их назначают один раз в сутки. При плохой переносимости суточные дозы пипразинамида, изониазида, рифампицина можно разделить на два-три приема. Протионамид и этионамид имеют достаточно короткий период полувыведения и принимаются два-три раза в сутки [9].

Дискутабельным остается принцип дозирования перепрофилированных ЛС, не зарегистрированных в качестве противотуберкулезных (амоксциллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, линезолид). Производителями не определены оптимальные дозы применения, с точки зрения доказательной медицины отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности этих ЛС при длительном применении.

При туберкулезе исключен прерывистый и рекомендован ежедневный прием ЛС в интенсивной фазе и фазе продолжения [12]. Согласно инструкции по применению канамицина, капреомицина, бедаквилина, возможен прерывистый прием. Капреомицин назначают в течение первых 60–120 дней ежедневно, затем два или три раза в неделю в течение 12–24 месяцев [9].

Планирование сроков и методов контроля эффективности лечения

Согласно нормативным документам, в России критериями эффективности лечения туберкулеза являются:

- ✓ ликвидация клинических симптомов болезни;
- ✓ достижение стойкого прекращения бактериовыделения;
- ✓ регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений);
- ✓ восстановление трудоспособности и социального статуса пациента [20].

Критерии тесно взаимосвязаны. Только при их совокупности можно говорить об эффективности проведенного лечения и клиническом излечении [21].

Как показывает практический опыт, у пациентов со сходной клинической картиной, получающих одинаковую терапию, терапевтический эффект различен. Он зависит от факторов, относящихся как к пациенту (ЛУ возбудителя, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, генетическая особенность, низкая приверженность лечению), так и к ЛС (неадекватный режим химиотерапии, нерациональное дозирование, отсутствие необходимого ассортимента и использование некачественных противотуберкулезных ЛС).

Выбирая ЛС, врач должен проанализировать как можно больше различных факторов, способных повлиять на успех лечения, а также разработать индивидуализированную программу контроля эффективности лечения, включающую критерии и методы, оценивающие развитие терапевтического эффекта, срок его достижения.

Значение клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования как средств объективного контроля противотуберкулезной терапии не вызывает сомнений. Однако в настоящее время появляются новые инструменты, позволяющие проводить индивидуализированное, эффективное лечение, контролировать процесс фармакотерапии, то есть выполнять терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) (мониторинг концентрации применяемого ЛС и/или его метаболитов в крови).



Для многих ЛС основным фактором, определяющим ответ на терапию, является концентрация, которая может быть достигнута в месте действия [22]. Показана значимая корреляция фармакотерапевтического эффекта с уровнем концентрации ЛС и его активных метаболитов в крови, которая варьируется в широких пределах у разных пациентов при назначении одинаковых доз ЛС [23]. ТЛМ позволяет поддерживать равновесную концентрацию противотуберкулезных ЛС в пределах терапевтического диапазона, подбирать дозы ЛС, рациональный режим дозирования. Как следствие – повышение эффективности лечения и минимизация риска НПР [24].

Благодаря ТЛМ при лечении туберкулеза с множественной ЛУ амикацин, линезолид, моксифлоксацин демонстрируют высокую эффективность [25]. На фоне терапии аминокликозидами значительно снижается частота потери слуха [26].

ТЛМ целесообразен:

- ✓ при использовании концентрационнозависимых противотуберкулезных ЛС, ЛС с узким терапевтическим диапазоном (низкой терапевтической шириной);
- ✓ одновременном назначении множества ЛС с целью оценки влияния межлекарственных взаимодействий;
- ✓ применении ЛС у пациентов с потенциальной фармакокинетической изменчивостью (дети, пожилые пациенты, пациенты с сопутствующими заболеваниями, беременные);
- ✓ для оценки регулярности приема ЛС (приверженность лечению) [27].

Производители амикацина, канамицина, циклосерина, капреомицина рекомендуют контролировать концентрацию этих препаратов в крови во избежание передозировки. Так, концентрация амикацина в плазме крови не должна превышать 25 мкг/мл, циклосерина – 30 мкг/мл [9].

Проведение ТЛМ требует высоких затрат, привлечения высококвалифицированных специалистов. Тем не менее лекарственный мо-

ниторинг необходим. Имеющаяся доказательная база подтверждает его обоснованность (в том числе экономическую) и эффективность у определенных категорий пациентов [26].

Прогнозирование и профилактика развития нежелательных побочных реакций

Ключевым принципом лечения туберкулеза является разработка врачом индивидуализированной программы контроля за безопасностью лечения, которая реализуется одновременно с программой контроля эффективности лечения. Эти две программы взаимно дополняют друг друга [7].

НПР на фоне лекарственной терапии туберкулеза являются одной из причин ее неэффективности, снижают приверженность лечению и влекут за собой отказ пациента следовать назначениям врача. Несвоевременное выявление НПР и лечение могут представлять угрозу жизни пациента [28]. НПР регистрируются в 8,4–83,5% случаев при использовании противотуберкулезных средств первого ряда [29], в 92% случаев – на фоне применения резервных ЛС [30].

Эксперты ВОЗ рекомендуют классифицировать НПР по типам:

- тип А (предсказуемые реакции, зависят от дозы препарата);
- тип В (непредсказуемые реакции, не зависят от дозы ЛС (лекарственная аллергия));
- тип С («химические» реакции (физическая и психическая зависимость, синдром отмены));
- тип D (отсроченные реакции, возникают после отмены ЛС (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции));
- тип Е (синдром отмены; реакции, возникающие при прекращении приема ЛС, не зависят от дозы);
- тип F (непредсказуемая неэффективность лечения) [31].

Врач должен четко различать типы НПР. Определив тип НПР, можно прогнозировать их развитие, разработать алгоритм профилактики и методы коррекции [32].

Прогнозирование НПР – сложный процесс, включающий полноценное и объективное обследование пациента (клинические, лабораторные и инструментальные методы, консультации специалистов) до начала терапии, требующий от врача знаний клинической фармакологии ЛС [33].

Реакции типа А проявляются токсическими симптомами со стороны различных органов и систем и связаны с фармакологическим действием ЛС, они прогнозируемы и их можно предупредить. Прогнозирование НПР типа А включает тщательный сбор фармакологического анамнеза, оценку наличия факторов риска (пол, детский и пожилой возраст, генетические особенности), состояния элиминирующих органов, фармакологических свойств ЛС, сопутствующей терапии и возможности развития межлекарственного взаимодействия [7, 34]. При выявлении риска возникновения НПР типа А врач может воздержаться от назначения ЛС или заменить его более безопасным, скорректировать сопутствующую терапию, назначить медикаментозную профилактику, при наличии показаний провести ТЛМ, фармакогенетическое тестирование [7]. Основным методом профилактики НПР типа А является использование ЛС в строгом соответствии с инструкцией по применению препарата [32], профиль пациента должен совпадать с профилем ЛС. В современной фтизиатрии нетипичические методы исследования служат инструментом индивидуализированного лечения и способствуют повышению эффективности терапии за счет своевременного определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Такие исследования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на ЛС с учетом генетических особенностей пациента.

Для выявления изменений полиморфизмов в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику ЛС в организме, используется фар-

пульмонология



макогенетическое тестирование [35]. На основе результатов тестирования формулируют рекомендации по выбору ЛС, его оптимальной дозы и кратности введения.

В настоящее время имеется доказательная база обоснованности проведения фармакогенетического тестирования при использовании изониазида. Индивидуальные различия в метаболизме этого ЛС выявлены более чем 50 лет назад. Одним из путей метаболизма изониазида является ацетилирование, которое происходит при участии фермента N-ацетилтрансферазы-2. От типа ацетилирования (быстрые, средние и медленные ацетиляторы) зависит риск неудачи лечения туберкулеза или развития НПР. Метаанализ показал низкую эффективность лечения туберкулеза и высокую частоту развития приобретенной ЛУ микобактерий у взрослых быстрых ацетиляторов по сравнению с пациентами – медленными ацетиляторами. У медленных ацетиляторов доказан высокий риск развития токсических реакций, в частности гепатотоксичности и периферической нейропатии [36]. При коррекции дозы изониазида на основании результатов генотипирования у медленных ацетиляторов снижается частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени, а у быстрых ацетиляторов повышается эффективность лечения в отличие от группы пациентов без коррекции дозы [37].

Нежелательные реакции типа В регистрируются реже, чем реакции типа А, и не зависят от дозы. В основе их формирования обычно лежит генетическая предрасположенность к развитию реакций гиперчувствительности. Такие реакции непредсказуемы, и их сложно прогнозировать [32].

Профилактика НПР типа В заключается в сборе фармакологического и аллергологического анамнеза (наличие аллергии на ЛС, химические агенты, растения, пищу, наличие аллергических заболеваний у пациента и его ближайших родственников), оценке иммуногенных (аллергогенных) свойств ЛС

и вспомогательных компонентов (особенно красителей) [7]. При подозрении на лекарственную аллергию у пациентов с высоким риском развития возможно проведение аллергенспецифического обследования: прик-тесты, внутрикожное тестирование, патч-тесты, провокационные тесты, определение специфических иммуноглобулинов класса E, тесты активации базофилов и др. При этом нужно помнить, что универсального теста для диагностики аллергии к ЛС нет. Перечисленные тесты не могут гарантировать, что у пациента не разовьется аллергия к ЛС [38].

С позиции безопасной фармакотерапии при наличии установленного риска развития аллергической реакции на ЛС оптимальным и эффективным решением считается отказ от опасного и назначение альтернативного ЛС, относящегося к группе препаратов с иной химической структурой. Однако при туберкулезе адекватная замена противотуберкулезных средств представителем другого класса – сложная, подчас невыполнимая задача. Назначение противоаллергических средств по профилактике лекарственной аллергии не оправданно. Их эффективность на сегодняшний день не доказана. Возможно проведение десенсибилизации, ступенчатой пробной терапии.

Оценка межлекарственного взаимодействия с ЛС, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний

Важнейшим фактором, влияющим на эффективность лечения туберкулеза, является мультиморбидность пациента. Мультиморбидность – основная причина полипрагмазии, поскольку сопутствующие заболевания часто требуют соответствующего лечения. Полипрагмазия – самый сильный фактор развития НПР, так как частота межлекарственного взаимодействия возрастает [39].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food

and Drug Administration) выделяет три уровня межлекарственных взаимодействий:

- 1) major – опасные, сочетания которых нужно избегать, поскольку риск при совместном применении превышает пользу ЛС;
- 2) moderate – значимые, по возможности их следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасности;
- 3) minor – взаимодействия с минимальным клиническим значением, характеризуются минимальным риском развития НПР или неэффективности терапии.

К опасным межлекарственным взаимодействиям относятся комбинации изониазида и галотана, циклосерина и трамадола, амикацина и фуросемида, бедаквилина и кетоконазола, значимым взаимодействиям – сочетание изониазида и парацетамола, бедаквилина и парацетамола, малозначимым взаимодействиям – комбинации изониазида и аминсалициловой кислоты, амикацина и лидокаина [40].

Фармакокинетическое взаимодействие, возникающее при одновременном назначении бедаквилина и кетоконазола, основано на ингибировании кетоконазолом изофермента CYP3A4 цитохрома P450, фермента метаболизма бедаквилина. В результате этого взаимодействия увеличиваются площадь под фармакокинетической кривой, максимальная и минимальная концентрации бедаквилина и повышается риск возникновения НПР. Бедаквилин, согласно инструкции по применению, не рекомендуется назначать одновременно с ципрофлоксацином, кларитромицином, эритромицином, флуконазолом, ритонавиром, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 [9].

Важно учитывать взаимодействие ЛС с пищей. Замедлению, снижению всасывания одних ЛС и ускорению, повышению других способствует определенный качественный состав пищи. Это обусловлено влиянием некоторых продуктов на pH желудка. Компоненты пищи с ЛС могут образовывать



невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Пища с высоким содержанием животных жиров может способствовать более полному всасыванию липофильных ЛС. Компоненты некоторых продуктов влияют на ферменты биотрансформации ЛС, как правило на изоферменты цитохрома P450, изменяя скорость их метаболизма. Например, грейпфрутовый сок, сок и плоды помело, лайма являются ингибиторами изофермента CYP3A4, брокколи, брюссельская капуста – индукторами изофермента CYP1A2 [11].

При совместном приеме с пищей всасывание рифампицина снижается на 30% (назначается внутрь натощак, за 30 минут до еды). Пища

влияет на скорость и степень абсорбции изониазида (назначается внутрь после приема пищи). Одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность беквимилина (назначается во время еды) [9].

Многие НПР, связанные с взаимодействием ЛС, прогнозируемы, поскольку известны механизмы их фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия. Поэтому при назначении нескольких ЛС необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению ЛС и учитывать эту информацию при выборе ЛС. Следует принимать во внимание уже назначенные ЛС и согласо-

вывать назначения ЛС с разными специалистами [7].

Заключение

В настоящее время лечение туберкулеза вышло за рамки фтизиатрии и требует междисциплинарного подхода. Очевидна важность консолидированного решения, касающегося химиотерапии туберкулеза. Клинический фармаколог – необходимое звено в логической цепочке «пациент – фтизиатр – клинический фармаколог – рациональная противотуберкулезная химиотерапия». Следование основным принципам рациональной терапии обеспечит эффективность и безопасность индивидуализированного подхода к ведению пациентов с туберкулезом. ☼

Литература

- Показатели по туберкулезу в Российской Федерации 2008–2017 гг. Федеральное государственное бюджетное учреждение Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации // old.mednet.ru/index.php (дата обращения 08.06.2019).
- LaFreniere M., Hussain H., Vachon J. Tuberculosis drug resistance in Canada: 2017 // Can. Commun. Dis. Rep. 2018. Vol. 44. № 11. P. 290–296.
- Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда // Медицинский альянс. 2017. № 3. С. 45–51.
- Юранова М.А., Рузанов Д.Ю., Буйневич И.В. Анализ факторов, влияющих на формирование приверженности лечению больных туберкулезом (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 1 (35). С. 45–51.
- Sotgiu G., Migliori G.B. Facing multi-drug resistant tuberculosis // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 32. P. 144–148.
- Щербо А.П., Аверьянова В.В. Анализ государственной политики в сфере обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности // Управленческое консультирование. 2016. № 5 (89). С. 39–41.
- Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум. Учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 5. С. 667–674.
- Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 28.05.2019).
- Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 304–308.
- Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update // docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://itpcru.org/wp-content/uploads/2017/05/WHO_TB_Guidelines_eng2017.pdf&hl=ru (Дата обращения 06.06.2019).
- Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 3 (16). С. 38–55.
- Красносельских И.В., Гарасько Е.В., Щепочкина Ю.А. Инновационная лекарственная форма для лечения туберкулеза // Альманах современной науки и образования. 2017. № 6 (119). С. 64–68.
- Patil K., Bagade S., Bonde S. et al. Recent therapeutic approaches for the management of tuberculosis: challenges and opportunities // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 99. P. 735–745.
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени // Клиническая фармакология и терапия. 2010. Т. 19. № 2. С. 40–47.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертензии: клиническое значение и практическое применение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6. С. 61–66.
- Раздолькина Т.И. Особенности хронической почечной недостаточности у детей // Трудный пациент. 2013. Т. 11. № 2–3. С. 16–21.



19. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. 2015. Vol. 21. № 5. P. 319–329.
20. Чернохаева И.В., Беляева Е.Н., Афонин Д.Н. Количественная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Тубинформ. 2017. Т. 1. № 2 (2). С. 29–37.
21. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Критерии эффективности лечения туберкулеза легких на основании изучения уровней туберкулинсвязывающих моноцитов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13. № 5. С. 92–99.
22. Крюков А.В., Сычев Д.А., Рябова А.В. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг в клинике внутренних болезней: рекомендации для практикующих врачей с позиции доказательной медицины // Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23. № 5. С. 84–90.
23. Рудакова А.В. Фармакокинетика как основа доказательной фармакотерапии // ФАРМиндекс-Практик. 2006. Вып. 10. С. 60–64 // www.pharmindex.ru/practic/10_farmac.html (дата обращения 23.05.2019).
24. Marieke G.G., Sturkenboom M.G., Onno W. et al. Dosage of isoniazid and rifampicin poorly predicts drug exposure in tuberculosis patients // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 48. № 4. P. 1237–1239.
25. Bolhuis M.S., Akkerman O.W., Sturkenboom M.G. et al. Individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis using therapeutic drug monitoring // Int. J. Mycobacteriol. 2016. Vol. 5. № 1. P. 44–45.
26. Van Altena R., Dijkstra J.A., van der Meer M.E. et al. Reduced chance of hearing loss associated with therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // aac.asm.org/content/61/3/e01400-16.long (дата обращения 27.05.2019).
27. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю. и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5. № 2. С. 31–41.
28. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11. № 4. С. 576–582.
29. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V. et al. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis // Clin. Epidemiol. Glob. Health. 2015. Vol. 3. P. 80–90.
30. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 5. С. 42–45.
31. Schatz S.N., Weber R.J. Adverse drug reactions stephanie // www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.samplechapter.pdf (дата обращения 25.04.2019).
32. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016.
33. Kirilochev O.O., Dorfman I.P., Umerova A.R. Monitoring drug safety in Astrakhan, Russia // J. Risk Saf. Med. 2015. Vol. 27. № 1. P. 33–34.
34. Bouazzi O.E., Hammi S., Bourkadi J.E. et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors // www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/167/full (дата обращения 19.05.2019).
35. Журавлева М.В., Кулес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 2. С. 20–24.
36. Golka K., Selinski S. NAT2 genotype and isoniazid medication in children // EBioMedicine. 2016. Vol. 11. P. 11–12.
37. Сналина Н.Е., Сычев Д.А. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида // Молекулярная медицина. 2018. Т. 16. № 2. С. 31–36.
38. Елисева Т.И., Балаболкин И.И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 1. С. 159–172.
39. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 94–102.
40. Онлайн-чекер межлекарственного взаимодействия // www.drugs.com/drug_interactions.html (дата обращения 22.05.2018).

Principles of Rational Chemotherapy for Tuberculosis

N.M. Krasnova¹, A.F. Kravchenko², N.S. Val²

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

² Research and Practice Center for Tuberculosis of the Sakha Republic (Yakutia), Ministry of Healthcare of the Republic of Sakha

Contact person: Natalia M. Krasnova, krasnova@mail.ru

The key reasons for development of drug-resistant M. tuberculosis are prescription of inadequate chemotherapy regimens, early discontinuation and/or interruptions of chemotherapy, lack in both range and amounts of necessary drugs, use of the drugs of substandard quality. This article highlights basic principles of rational chemotherapy for TB, including adherence to clinical guidelines, prescription of drugs with due regard to information in package leaflets.

Key words: tuberculosis, clinical pharmacology, pharmaceuticals, rational chemotherapy, unfortunate side effects, effectiveness, safety



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  Крокус Экспо

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



¹ Городская
клиническая больница
им. И.В. Давыдовского,
Москва

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Научный центр
экспертизы средств
медицинского
применения

⁴ Институт
биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
РАН

Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии

Д.В. Цыганко¹, Н.Г. Бердникова, к.м.н.^{1,2}, Л.М. Красных³, В.А. Меньшов⁴,
С.Н. Политкина³, Ю.А. Антоновский¹

Адрес для переписки: Надежда Георгиевна Бердникова, berdnad@mail.ru

Для цитирования: Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г., Красных Л.М. и др. Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-28-36

В повседневной практике врач, назначая лечение пациентам с инфекционными заболеваниями, руководствуется клиническими рекомендациями. Однако в них не учитывается ряд факторов, влияющих на выбор антимикробного препарата в каждом конкретном случае. Необходимо принимать во внимание региональные и локальные особенности микробиологического пейзажа, наличие аллергических состояний, возраст, сопутствующие заболевания, а также используемые лекарственные средства. Полипрагмазия и межлекарственное взаимодействие могут стать причиной развития ятрогении, нежелательных побочных реакций и отсутствия клинического эффекта терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, межлекарственное взаимодействие, левофлоксацин, метаболизм, Р-гликопротеин

Под внебольничной пневмонией (ВП) понимают острое инфекционное заболевание, которое развивается во внебольничных условиях либо в первые 48 часов с момента госпитализации и проявляется поражением нижних дыхательных путей и рентгенологическими признаками свежих очаговых и/или инфильтративных изменений в легких в отсутствие очевидной диагностической альтернативы.

Тяжелая внебольничная пневмония – особая форма заболевания, сопровождающаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или синдромом системного воспалительного ответа, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая интенсивной терапии. Объективная оценка тяжести состояния позволяет выявить риски неблагоприятных исходов, а также свести к минимуму случаи необоснованной госпитализации. Иными словами, такая оценка необходима

для принятия решения о тактике ведения пациента и об оптимальном месте проведения лечения (в домашних условиях, отделении общего профиля, отделении интенсивной терапии).

Распространенная шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), или PSI (Pneumonia Severity Index), предусматривает 20 критериев, на основании которых прогнозируют вероятность летального исхода, формируют рекомендации о выборе места лечения и приоритетных направлениях эмпирической антимикробной терапии (АМТ). Шкала PSI достаточно громоздка и трудоемка, позволяет оценить демографические параметры, наличие сопутствующих заболеваний, физикальные характеристики и спектр биохимических показателей, определение которых весьма затруднительно в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Более простыми и доступными для рутинного использования считаются шкалы CURB-65/CRB-65 (рис. 1). На основании суммы набранных баллов решается вопрос о госпитализации пациента. Между тем шкалы CURB-65/CRB-65 не учиты-



вают показатели, характеризующие дыхательную недостаточность (например, уровень сатурации), коморбидность, социальные факторы, тяжесть состояния пациентов в возрасте до 65 лет с сопутствующими заболеваниями.

Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения (табл. 1) [1, 2]. Взаимосвязь тяжести состояния по шкалам CURB-65 и SMART-CO и летальности отражена в табл. 2 и 3 [3].

Независимо от того, какая система используется, в каждом конкретном случае следует учитывать факторы риска, наличие сопутствующих заболеваний, приверженность пациента лечению и медицинские ресурсы, доступные вне стационара [2, 4, 5]. Для решения вопроса о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) целесообразно исходить из критериев, предложенных экспертами Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America – IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS): наличие одного большого критерия – выраженной дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких, или септического шока с необходимостью введения вазопрессоров либо трех малых критериев – частоты дыхательных движений ≥ 30 в минуту, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, мультилобарной инфильтрации, нарушения сознания, уремии (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг/дл), лейкопении (лейкоциты $< 4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$), гипотермии (< 36 °C), артериальной гипотензии, требующей интенсивной инфузионной терапии [2, 4].

Согласно обновленной концепции «Сепсис-3» (2016 г.), для выявления пациентов с подозрением на сепсис и возникшую угрозу жизни вне ОРИТ следует использовать шкалу Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure). Она

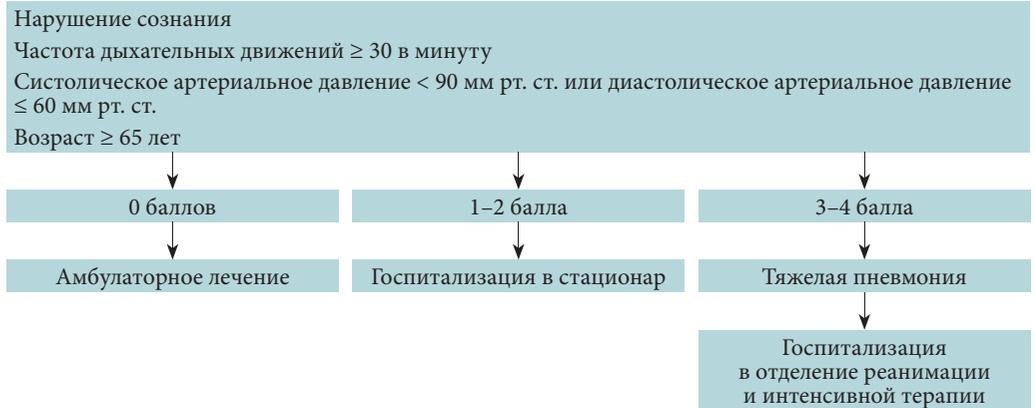


Рис. 1. Шкала CRB-65

Таблица 1. Критерии по шкале SMART-COP/SMART-CO

Символ	Показатель	Балл
S	Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 35 г/дл*	1
R	Частота дыхательных движений ≥ 25 в минуту в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30 в минуту в возрасте > 50 лет	1
T	Частота сердечных сокращений > 125 в минуту	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: <ul style="list-style-type: none"> ■ $\text{PaO}_2^* < 70$ мм рт. ст., или $\text{SpO}_2 < 94\%$, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 333$ в возрасте ≤ 50 лет ■ $\text{PaO}_2^* < 60$ мм рт. ст., или $\text{SpO}_2 < 90\%$, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ в возрасте > 50 лет 	2
P	pH* артериальной крови $< 7,35$	2
Общее количество баллов		

* Не оцениваются по шкале SMART-CO.

Примечание. Модифицированный вариант шкалы SMART-CO может использоваться в амбулаторной практике и в приемных отделениях стационаров, поскольку не требует определения уровней альбумина, PaO_2 и pH артериальной крови.

помогает оценить полиорганную недостаточность у больных с септическим синдромом, получающих интенсивную терапию, без прогнозирования летальности. Потенциальная польза от внедрения новых критериев заключается в обосновании выбора места оказания помощи в стационаре исходя из степени риска развития неблагоприятного исхода и проведении целенаправленного мониторинга за состоянием пациентов.

Факторы, влияющие на этиологию и риск заболеваемости ВП

Определившись с местом лечения, необходимо в кратчайший срок назначить антимикробные препараты (АМП). Значение имеют такие

Таблица 2. Взаимосвязь тяжести состояния по шкале CURB-65 и летальности пациентов с ВП

Балл по шкале CURB-65	Летальность, %
0	3,7
1	14,7
2	28,4
3	36,0
4	47,1
5	66,7

Таблица 3. Взаимосвязь тяжести состояния по шкале SMART-CO и летальности пациентов с ВП

Балл по шкале SMART-CO	Летальность, %
0–2	3,7
3–4	35,3
5–6	50
≥ 7	100



Таблица 4. Группы пациентов с ВП и вероятные возбудители

Характеристика пациентов	Возможные возбудители
Амбулаторные пациенты: ВП нетяжелого течения у лиц в возрасте < 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Амбулаторные пациенты: ВП нетяжелого течения у лиц в возрасте ≥ 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Госпитализированные пациенты (отделение общего профиля): ВП нетяжелого течения	
Госпитализированные пациенты в ОРИТ: ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

Таблица 5. Факторы риска развития и оценка 30-дневной летальности у пациентов с ВП

Возраст/сопутствующие заболевания	Риск развития пневмоний (отношение шансов) [8, 9]	30-дневная летальность при ВП (2647 пациентов) [10]
Младше и старше 65 лет	–	5,05 (< 0,001)
Хроническая сердечная недостаточность	1,4 (1,2–1,5) – 3,2 (2,6–4,1)	4,91 (< 0,001)
Цереброваскулярная болезнь	1,86 (1,74–1,99) – 2,37 (2,19–2,57)	5,91 (< 0,001)
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,17 (1,99–2,37) – 3,92 (3,67–4,18)	–
Заболевание печени/почек	1,67 (0,99–2,82) – 2,24 (1,74–2,89)	2,98–4,22 (< 0,001)
Сахарный диабет	1,43 (1,11–1,92) – 1,54 (1,44–1,65)	2,55 (< 0,001)

Таблица 6. Факторы риска ВП определенной этиологии

Факторы риска	Вероятные возбудители
Алкоголизм [2]	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> и др.), <i>Acinetobacter</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, курение [2]	<i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> и др.), <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта [2]	Анаэробы
Эпидемия гриппа [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз [2]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Наркомания (внутривенное введение препаратов) [2]	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>M. tuberculosis</i>
ВИЧ-инфекция [2]	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. carinii</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (рак) [2]	Анаэробы
Абсцесс легкого [2]	<i>S. aureus</i> (MRSA), анаэробы, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Спленэктомия [10]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Использование кондиционеров, увлажнителей воздуха, систем охлаждения воды, круизные путешествия [2]	<i>Legionella pneumophila</i>
Вспышки заболеваний в закрытых коллективах [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Инсульт-ассоциированная пневмония/химиотерапия [11, 12]	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>), анаэробы, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA), грибы
Гемодиализ [13–15]	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>

факторы, как пожилой/старческий возраст, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующая антибактериальная терапия (АБТ) (последние три месяца) и/или обращения за медицинской помощью в течение предыдущих шести месяцев до индексного события. Именно эти факторы способны повлиять на структуру этиологически значимых возбудителей, а следовательно, на эмпирический выбор стартовой АМТ (табл. 4) [2, 4].

Среди больных ВП модифицированного подхода к диагностике и лечению требуют [6]:

- лица пожилого и старческого возраста;
- пациенты, имеющие особенности образа жизни (курение, профессиональные вредности, злоупотребление алкоголем, наркомания и проч.);
- коморбидные больные;
- пациенты с высоким риском антибиотикорезистентности.

Уровни распространенности ВП и летальности у пожилых пациентов выше, чем у более молодых. С учетом старения населения данные показатели в большинстве стран будут возрастать.

У лиц старше 60 лет пневмония обычно развивается на фоне измененной легочной ткани, нарушенной вентиляции и перфузии, что обусловлено не только возрастной инволюцией, но и коморбидностью, нередко в стадии декомпенсации. Часто скудная или атипичная клиническая картина затрудняет своевременную диагностику, что способствует позднему назначению АМП и ухудшению прогноза. Разумеется, у любого пациента, в большей степени у лиц преклонного возраста, маскировать клинические проявления пневмонии способна фоновая патология. Наибольшее значение имеют бронхообструктивные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма), бронхоэктазы, хроническая сердечная недостаточность, заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, дислипемия, злокачественные но-



вообразования, декомпенсированный сахарный диабет. К развитию пневмонии приводят хроническая ишемия головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные расстройства, сенильная деменция, аспирация желудочного содержимого на фоне угнетения кашлевого рефлекса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прием препаратов, способствующих микроаспирации (седативные средства, миорелаксанты, ингибиторы протонной помпы, препараты для анестезии), вызывающих иммуносупрессию (глюкокортикостероиды, цитостатики, ряд моноклональных антител и др.), злоупотребление алкоголем. Дополнительным фактором инфицирования нижних дыхательных путей является аспирация из полости рта измененного видового состава микробной флоры при пародонтозе, кариесе, когда начинают преобладать аэробные грамотрицательные энтеробактерии и золотистый стафилококк [7]. Частые госпитализации, предыдущее использование АМП повышают риск появления полирезистентных микроорганизмов. С одной стороны, риск возникновения ВП увеличивается в случае коморбидности, с другой – пневмония, как и любой иной инфекционный процесс, способна отягощать и декомпенсировать сопутствующие заболевания, что еще больше увеличивает летальность (табл. 5 и 6) [2, 8–15]. Способ реализации этих патогенетических событий обусловлен влиянием инфекционных токсинов, повышением уровня воспалительных цитокинов, усилением перекисного окисления липидов, интоксикацией, приводящей к прогрессированию эндотелиальной дисфункции и повышению агрегации тромбоцитов [16–18]. Взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и риском ВП отражена практически во всех руководствах по лечению пневмонии.

Таким образом, пневмония и фонозная патология являются взаимотягощающими факторами. Поэтому тактика ведения пациен-

тов направлена на решение двух стратегических задач – адекватное применение АМП и коррекцию декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

Оценка эффективности и безопасности антимикробных препаратов при ВП

Выбирая стартовую антибактериальную терапию, врачи руководствуются международными и национальными рекомендациями, в основе которых лежат эпидемиологический анализ и результаты рандомизированных клинических исследований. Вместе с тем однородность групп в таких исследованиях ограничивает участие пациентов с сопутствующей патологией. Кроме того, региональные и локальные особенности резистентности инфекционных агентов в совокупности могут существен-

но повлиять на эффективность АМП. Как следствие – более частое использование комбинаций антибиотиков, смена АМП, увеличение дозы и длительности приема в рамках рекомендаций (табл. 7) [2, 19].

Российские национальные рекомендации по Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) в стационарах России, впервые изданные в 2012 г., были пересмотрены и усовершенствованы в 2016 и 2018 г. В данных рекомендациях предусмотрено, что особое значение при выборе АМП имеет стратификация больных по риску наличия резистентных возбудителей:

- внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – тип I;
- внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей – тип II;

Таблица 7. Антибактериальная терапия ВП

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
<i>Амбулаторные пациенты</i>		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние три месяца АМП два дня и более	<i>S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь, или макролиды* внутрь, или цефуроксим
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние три месяца АМП два дня и более	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, или ампициллин/сульбактам внутрь, или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь, или цефдиторен внутрь
<i>Госпитализированные пациенты</i>		
Нетяжелая ВП	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae</i>	Ампициллин (внутривенно, внутримышечно), ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) (внутривенно, внутримышечно) или респираторные фторхинолоны (внутривенно)
Тяжелая ВП	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, Legionella spp., S. aureus, Enterobacteriaceae</i>	Ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) (внутривенно, внутримышечно), цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон) (внутривенно), эртапенем (внутривенно), или респираторные фторхинолоны (внутривенно), или цефтаролин (внутривенно)

* С учетом высокого уровня резистентности пневмококка к макролидам в Москве и Санкт-Петербурге вопрос об использовании макролидов решается только при непереносимости бета-лактамов антибиотиков или наличии «атипичных» микроорганизмов.



Таблица 8. Наиболее частые НПР, обусловленные применением АМП

НПР	АБТ
Гепатотоксичность [3, 21]	Амоксициллин/клавуланат Изониазид Рифампицин Ко-тримоксазол Нитрофурантоин Макролиды
Аллергические реакции (анафилактический шок, отек Квинке) [22]	Пенициллины Бета-лактамы антибиотиков
Нефротоксичность [23, 24]	Аминогликозиды Ванкомицин Полимиксин Амфотерицин В Цефалоспорины Ципрофлоксацин Сульфаниламиды
Кардиотоксичность (удлинение интервала QT, нарушение ритма) [25–27]	Противогрибковые препараты (флуконазол, вориконазол) Фторхинолоны Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин)
Нейротоксичность [28, 29]	Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин Метронидазол Сульфаниламиды Аминогликозиды
Костно-мышечная система/связочный аппарат [30]	Фторхинолоны Даптомицин
Гематотоксичность [31]	Цефалоспорины Пенициллины Тетрациклин
Фототоксичность [34]	Сульфаниламиды Ципрофлоксацин, офлоксацин Доксициклин

Таблица 9. Установленные изоферменты цитохрома P450 и P-гликопротеина, участвующие в метаболизме или регулируемые АМП

Препараты	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
Азитромицин	P-гликопротеин	P-гликопротеин	–
Метронидазол	–	CYP2C9 CYP3A4	–
Рифампицин	CYP3A4 P-гликопротеин	–	CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4 CYP2C19 CYP2D6 P-гликопротеин
Хлорамфеникол	–	CYP2C19 CYP3A4	–
Ципрофлоксацин	P-гликопротеин	CYP1A2 CYP3A4	–
Норфлоксацин	–	CYP1A2 CYP3A4	–
Левифлоксацин	P-гликопротеин	–	–
Эритромицин	CYP3A4 P-гликопротеин	CYP1A2 CYP3A4 P-гликопротеин	–
Кларитромицин	CYP3A4 P-гликопротеин	CYP1A2 CYP3A4 P-гликопротеин	–
Клиндамицин	CYP3A4	–	–
Цефазолин	P-гликопротеин	–	–
Цефоперазон	P-гликопротеин	–	–

- нозокомиальные инфекции – тип III (в 2016 г. разделены на подтипы – IIIa – вне ОРИТ без предшествующего применения АБТ, IIIb – длительная госпитализация (свыше семи дней), и/или нахождение в ОРИТ (более трех дней), и/или предшествующее применение АБТ);
- нозокомиальные инфекции с высоким инвазивного кандидоза – тип IV.

В целях реализации проекта СКАТ изучают распространенность возбудителей инфекций в отделениях многопрофильного стационара и выявляют резистентность к АМП. Стратификация пациентов по группам риска в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, предшествующей АМП, контакта с лечебными учреждениями вместе с определением эпидемиологической ситуации для каждого отделения позволяет формировать локальные протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии не только на госпитальном, но и на амбулаторном этапе. Таким образом, решение вопроса о назначении АБТ невозможно без учета локальной эпидемиологической ситуации.

Обратная сторона терапевтической эффективности АМП – нежелательные побочные реакции (НПР) и межлекарственное взаимодействие. Согласно российской статистике, при анализе 1000 спонтанных сообщений о НПР 25% приходится на АМП [20]. Вероятность развития побочных эффектов АМП возрастает вследствие недооценки анамнеза (непереносимость антибиотиков), нарушения элиминации АМП (функциональные нарушения почек у пожилых лиц или хроническая болезнь почек), лекарственного взаимодействия у больных, получающих лекарственные препараты по поводу сопутствующей патологии (табл. 8) [3, 21–34]. При проведении любой терапии, в том числе антимикробной, необходимо учитывать фармакокинетические характеристики применяемых препаратов и возможность межлекарственного взаимодей-



вия с участием цитохрома P450 и P-гликопротеина (табл. 9) [35, 36]. Для некоторых АМП изоферменты цитохрома P450 служат субстратом и сами способны либо ингибировать, либо индуцировать те же изоферменты. В кишечнике P-гликопротеин выполняет роль насоса, отвечающего за эффлюкс (выброс) лекарственных препаратов в просвет кишечника, в почках и желчных путях способствует их экскреции. Ингибиторы P-гликопротеина при их совместном применении с препаратами – субстратами этого белка усиливают всасывание, ограничивают распределение и замедляют экскрецию последних, что приводит к увеличению плазменных концентраций. Обратный эффект оказывают индукторы P-гликопротеина. Ингибирование микросомальных ферментов и P-гликопротеина обычно носит конкурентный характер и является дозозависимым

быстро развивающимся (практически после первого приема ингибитора) процессом. Поэтому ошибочно полагать, что короткий курс приема АМП позволит избежать межлекарственного взаимодействия. Для предотвращения НПР, обусловленных межлекарственным взаимодействием, необходимо уменьшить дозу метаболизируемого лекарственного средства либо увеличить интервал его введения. Прогнозирование межлекарственного взаимодействия АМП с другими лекарственными средствами клинически значимо, особенно у пациентов с сопутствующей патологией, нуждающихся в терапии антикоагулянтами, приеме сердечных гликозидов, ингибиторов протонной помпы, противоопухолевых, психотропных, противогрибковых препаратов и т.д. [37, 38].

Необходимо учитывать, что одновременное применение мак-

ролидов и антикоагулянтов (варфарина) способно увеличить риск кровотечения (ингибирующее влияние макролидов на CYP3A4). Эти же механизмы действуют и в отношении новых пероральных антикоагулянтов. Ингибирующее влияние макролидов на P-гликопротеин приводит к увеличению концентрации дигоксина.

Еще один пример – рифампицин, который хорошо известен как мощный индуктор большинства цитохромов, ответственных за метаболизм лекарственных средств. Участниками межлекарственного взаимодействия с не меньшим потенциалом активности, чем у синтезированных лекарственных препаратов, являются некоторые растения (зверобой продырявленный, гинкго билоба, эхинацея, женьшень). При одновременном применении дигоксина и экстракта зверобой продырявленного –

10 октября 2019 года

МОСКВА

«КАШЕЛЬ»

(II РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ - 2019)

Приглашаем принять участие в работе конференции, которая состоится 10 октября 2019 года по адресу: г. Москва, Измайловское ш., д. 71, корп. 2Б, гостиница «Бета», гостиничный комплекс «Измайлово», зал «Москва»

Участники: терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, аллергологи, оториноларингологи, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, преподаватели медицинских вузов

Ознакомиться с программой можно на сайте <http://cough-conf.ru>

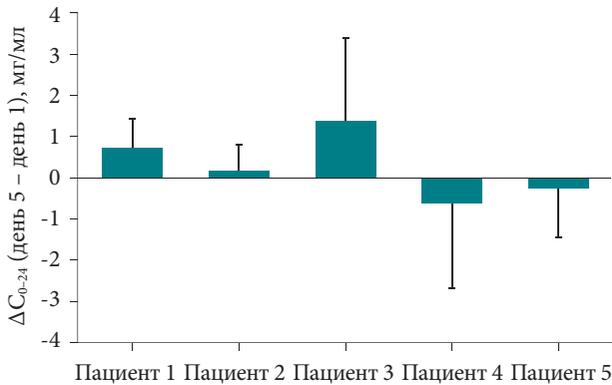


Рис. 2. Изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина в плазме крови у пациентов с ВП на фоне приема экстракта зверобоя

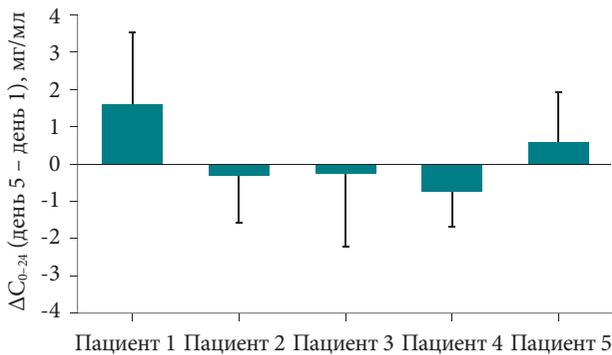


Рис. 3. Изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина в плазме крови у пациентов с ВП

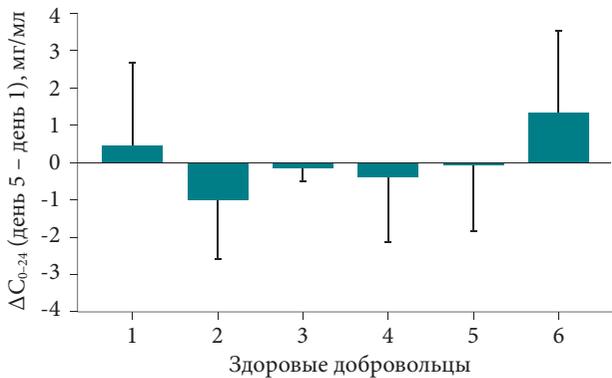


Рис. 4. Изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина в плазме крови у добровольцев на фоне приема экстракта зверобоя

индуктора Р-гликопротеина отмечается снижение концентрации препарата [39]. Кроме того, зверобой индуцирует СYP3A. Было показано клинически значимое снижение концентрации мидазолама на фоне приема зверобоя [40] и уменьшение концентрации

этинилэстрадиола и дезогестрела, содержащихся в пероральных контрацептивах [34]. Информация о межлекарственном взаимодействии представлена в специальных справочниках, а также на интернет-ресурсах [35, 36].

Исследование межлекарственного взаимодействия левофлоксацина и сухого экстракта травы зверобоя

Нами проведено фармакокинетическое исследование концентрации воспроизведенного левофлоксацина. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы им. И.В. Давыдовского. Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе у добровольцев (шесть пациентов) изучали фармакокинетику левофлоксацина 500 мг, назначавшегося до и после восьмидневного приема сухого экстракта зверобоя. На втором этапе фармакокинетическое исследование левофлоксацина проводилось у десяти пациентов (средний возраст – $42 \pm 14,2$ года) с клинико-рентгенологической картиной ВП нетяжелого течения в первые сутки пребывания в стационаре и в конце лечения. Участники исследования были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали только левофлоксацин 500 мг/сут, пациенты второй – левофлоксацин 500 мг/сут в сочетании с сухим экстрактом зверобоя продырявленного 850 мг/сут. Продолжительность исследования составила восемь дней. Сухой экстракт зверобоя назначали по поводу субклинической депрессии. Концентрацию левофлоксацина в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разрешение ВП было достигнуто в одинаковые сроки у всех пациентов. Осложнений ВП, НПП, необходимости в смене АМП не наблюдалось. Для оценки статистических различий средних значений двух и более независимых или зависимых выборок использовали критерий Стьюдента (t-test) или его парный аналог с предварительной оценкой

нормальности распределения выборочных значений с помощью критерия Шапиро – Вилка. Для выборок с ненормальным распределением использовали непараметрический критерий суммы рангов Манна – Уитни или U-test (в качестве двухвыборочного критерия для независимых выборок), а также критерий знаков и критерий Вилкоксона для анализа двух зависимых выборок (критерий Фридмана для трех и более выборок). Обработку, моделирование и визуализацию экспериментальных данных проводили с помощью статистических программ Statgraphics Centurion и SigmaPlot.

Обсуждение

Проведенный анализ данных продемонстрировал, что индивидуальные различия в изменении среднесуточных концентраций левофлоксацина незначительны на фоне приема сухого экстракта зверобоя, как и при использовании левофлоксацина ($p > 0,05$). Межгрупповые различия также не достигли статистической значимости (рис. 2–5).

Таким образом, у добровольцев и пациентов с ВП прием сухого экстракта зверобоя не влиял на фармакокинетику антибиотика. Это очень важный вывод, особенно при наличии свидетельств, демонстрирующих, что левофлоксацин является субстратом для Р-гликопротеина и в условиях индукции гиперемии, содержащимся в зверобое, следует ожидать снижения фармакокинетических параметров антибиотика [41].

Полученные данные не могут быть экстраполированы на весь класс фторхинолонов, поскольку некоторые представители данной группы характеризуются более выраженной зависимостью фармакокинетических параметров от метаболизма по сравнению с левофлоксацином. Необходимо также отметить, что зверобой – безрецептурный препарат для терапии легкой депрессии, применяемый практически во всех странах мира. Сухой экстракт зверобоя



представлен на фармацевтическом рынке не только в качестве лекарственного средства, но и в качестве биологически активной добавки. В инструкции по применению может отсутствовать информация о риске межлекарственного взаимодействия.

Заключение

Во всех рекомендациях упоминаются клинические ситуации, когда изменяется обычный спектр возбудителей пневмонии и возникает необходимость модификации подходов к эмпирической терапии. С учетом ряда факторов (ло-

кальные особенности микробного пейзажа, тяжесть инфекционного процесса, наличие или отсутствие коморбидности) антибиотик можно назначать более прицельно. Стратификация по факторам риска считается наиболее рациональной с микробиологической и клинической точек зрения. Назначая любой лекарственный препарат, в том числе антибиотик, важно учитывать клинически значимое межлекарственное взаимодействие, которое может стать причиной развития НПР и полностью нивелировать ожидаемый терапевтический эффект. ☺

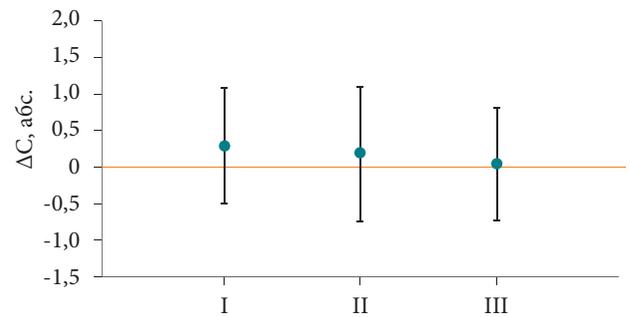


Рис. 5. Среднегрупповые изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина на фоне приема экстракта зверобоя или без него (I – пациенты, принимавшие левофлоксацин и экстракт зверобоя, II – пациенты, принимавшие левофлоксацин, III – добровольцы, принимавшие левофлоксацин и экстракт зверобоя)

Литература

- Charles P.G., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 3. P. 375–384.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.
- Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 4. С. 330–336.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. 2014. № 4. С. 13–48.
- Фесенко О.В., Синопальников А.И. Современные системы оценки внебольничной пневмонии тяжелого лечения: перспективы и ограничения // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2011. Т. 13. № 3. С. 204–213.
- Дворецкий Л.И. Пневмонии у сложных больных // Трудный пациент. 2010. № 4.
- Muthu J., Muthanandam S., Mahendra J. Mouth the mirror of lungs: where does the connection lie? // Front. Med. 2016. Vol. 10. № 4. P. 405–409.
- Müllerova H., Chigbo C., Hagan G.W. et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis // Respir. Med. 2012. Vol. 106. № 8. P. 1124–1133.
- Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // Thorax. 2013. Vol. 68. № 11. P. 1057–1065.
- Kothe H., Bauer T., Marre R. et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. № 1. P. 139–146.
- Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M. et al. Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1274–1284.
- Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Risk of pneumonia among patients with splenectomy: a retrospective population-based cohort study // Ann. Saudi Med. 2017. Vol. 37. № 5. P. 351–356.
- Yan L., Qing Y., Xingyi J., Hongbo Q. Etiologic diagnosis and clinical treatment of multiple drug-resistant bacteria infection in elderly patients with stroke-associated pneumonia after neurosurgery // Cell Biochem. Biophys. 2015. Vol. 71. № 2. P. 731–734.
- Shim R., Wong C. Ischemia, immunosuppression and infection – tackling the predicaments of post-stroke complications // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17. № 1. P. E64.
- Slinin Y., Foley R.N., Collins A.J. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 6. P. 1135–1141.
- Момот А.П., Балацкая И.В., Мартыненко Т.И. и др. Показатели воспалительных реакций, гемостаза и эндотелиоза при тяжелой пневмонии в зависимости от исходов заболевания и их сопряжение // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 344.
- Anderson R., Feldman C. Review manuscript: mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia // J. Infect. 2017. Vol. 75. № 6. P. 473–485.
- Shenoy A.T., Brissac T., Gilley R.P. et al. Streptococcus pneumonia in the heart subvert the host response through biofilm-mediated resident macrophage killing // PLoS Pathog. 2017. Vol. 13. № 8. P. e1006582.
- Tokimatsu I., Shigemura K., Kotaki T. et al. A Prospective study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of en-



- teral moxifloxacin in the treatment of hemodialysis patients with pneumonia // Intern. Med. 2017. Vol. 56. № 11. P. 1315–1319.
20. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций // Качественная клиническая практика. 2004. № 1. С. 57–66.
 21. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. М., 2016, 2018.
 22. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. № 2. P. 512–521.
 23. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89. № 1. P. 95–106.
 24. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 136. № 3. P. 340–347.
 25. Wargo K.A., Edwards J.D. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity // J. Pharm. Pract. 2014. Vol. 27. № 6. P. 573–577.
 26. Tuon F.F., Rigatto M.H., Lopes C.K. et al. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium // Int. J. Antimicrob. Agents. 2014. Vol. 43. № 4. P. 349–352.
 27. Poluzzi E., Raschi E., Motola D. et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System // Drug. Saf. 2010. Vol. 33. № 4. P. 303–314.
 28. Owens R.C.Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance // Drugs. 2004. Vol. 64. № 10. P. 1091–1124.
 29. Owens R.C.Jr., Nolin T.D. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 12. P. 1603–1611.
 30. Goolsby T.A., Jakeman B., Gaynes R.P. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature // Int. J. Antimicrob. Agents. 2018. Vol. 51. № 3. P. 319–325.
 31. Ilgin S., Can O.D., Atli O. et al. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms // Toxicol. Mech. Methods. 2015. Vol. 25. № 5. P. 374–381.
 32. Granowitz E.V., Brown R.B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions // Crit. Care Clin. 2008. Vol. 24. № 2. P. 421–442.
 33. Рафальский В.В. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии при инфекции мочевыводящих путей. Методическое пособие // www.antibiotic.ru/rus/all/metod/nlr/
 34. Hall S.D., Wang Z., Huang S.M. et al. The interaction between St. John's wort and an oral contraceptive // Clin. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 74. № 6. P. 525–535.
 35. Клиническая фармакокинетика / под ред. акад. РАМН В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 406–425.
 36. www.drugs.com/
 37. Pal D., Mitra A.K. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions // J. Neuroimmune Pharmacol. 2006. Vol. 1. № 3. P. 323–339.
 38. Varma M.V., Sateesh K., Panchagnula R. et al. Functional role of P-glycoprotein in limiting intestinal absorption of drugs: contribution of passive permeability to P-glycoprotein mediated efflux transport // Mol. Pharm. 2005. Vol. 2. № 1. P. 12–21.
 39. Gurley B.J., Swain A., Williams D.K. et al. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics // Mol. Nutr. Food Res. 2008. Vol. 52. № 7. P. 772–779.
 40. Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A. et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 70. № 4. P. 317–326.
 41. Kervezee L., Stevens J., Birkhoff W. et al. Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: a population pharmacokinetic approach // Br. J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 81. № 2. P. 256–268.

Some Clinical and Pharmacological Aspects of Community Pneumonia Therapy

D.V. Tsiganko¹, N.G. Berdnikova, PhD^{1,2}, L.M. Krasnikh³, V.A. Menshov⁴, S.N. Politkina³, Yu.A. Antonovskiy¹

¹ City Clinical Hospital I.V. Davidovsky, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

⁴ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS

Contact person: Nadezhda G. Berdnikova, berdnad@mail.ru

In clinical practice, the physicians in the treatment of infectious diseases use clinical guidelines. Unfortunately, they don't some account take some factors that influence the choice of antimicrobial drug in a particular event. It is necessary to account the regional and local characteristics of the microbiological characteristics, allergies, age and associated diseases, and taken medications. Polyparmacy and drug interactions can be the cause of iatrogeny, the development of side effects and loss of the clinical efficacy of therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, drug interaction, levofloxacin, metabolism, P-glycoprotein



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22–24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

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

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

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

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

Организаторы конгресса:

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

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019

Москва, 22–24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVIII Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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

Кашель: по страницам международных рекомендаций

А.А. Зайцев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Андрей Алексеевич Зайцев, a-zaicev@yandex.ru

Для цитирования: Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 38–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48

В статье рассматриваются классификация, диагностика и лечение кашля. Представлены результаты исследований, подтверждающие эффективность противокашлевых средств центрального действия. Кроме того, приведены австралийские рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых, подготовленные группой экспертов SICADA.

Ключевые слова: острый и хронический кашель, кашель на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, бронхоэктазы, туберкулез, противокашлевые и отхаркивающие средства

Кашель – самый распространенный симптом, требующий амбулаторной медицинской помощи [1–4]. Острый кашель, обычно сопровождающий острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), с учетом высокой распространенности действительно является глобальной проблемой. Это обусловлено не только трудностями диагностики и лечения, но и высокими экономическими затратами. Например, в Великобритании ежегодные расходы на лечение острого кашля составляют не менее 979 млн фунтов стерлингов, при этом 104 млн пациенты тратят на приобретение безрецептурных лекарственных средств. В США годовые расходы на покупку безрецептурных препаратов для лечения кашля и устранения симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов [2, 3, 5]. Хронический кашель также представляет проблему для практичес-

кого здравоохранения, поскольку около 11–18% жителей разных стран страдают этим заболеванием [1–3, 6, 7]. Кроме того, хронический кашель – наиболее частый симптом различных бронхолегочных заболеваний. От 10 до 38% обращений за медицинской помощью к специалисту-пульмонологу связаны именно с хроническим кашлем [2].

Определение

Существует несколько определений кашля. Однако общепринятой считается трактовка кашля как форсированного экспираторного маневра, обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками. Что касается клинических определений, кашель – это защитный рефлекторный акт, играющий важную роль в удалении из дыхательных путей мокроты, инородных тел (частиц пыли, дыма

и проч.) [2–3]. Таким образом, кашель – рефлекторная защитная реакция человеческого организма, направленная на выведение из дыхательных путей секрета и вредных элементов [1].

Классификация

В зависимости от длительности кашля и факта выделения мокроты кашель подразделяют:

- на острый (продолжительность до трех недель);
- подострый (продолжительность 3–8 недель);
- хронический (продолжительность свыше восьми недель).

Кроме того, выделяют продуктивный и непродуктивный (сухой) кашель. Продуктивный кашель имеет место при заболеваниях, связанных с воспалительным/инфекционным поражением дыхательных путей и сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи [2, 3].

На наш взгляд, кашель следует классифицировать по интенсивности, поскольку от этого зависит назначение противокашлевой терапии. По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности кашлевого акта кашель бывает эпизодический кратковременный или приступообразный, постоянный [2, 3].

Особого внимания заслуживает классификация кашля, представленная австралийскими экспертами (табл. 1) [8].



Таблица 1. Классификация кашля

Тип	Определение
Кашель	Форсированный экспираторный маневр, обычно с сомкнутой голосовой щелью, который сопровождается характерными звуками
Острый кашель	Кашель, продолжающийся до двух недель
Затяжной острый кашель (у детей)	Кашель, продолжающийся 2–4 недели
Хронический кашель (у детей)	Кашель, продолжающийся свыше четырех недель
Хронический персистирующий кашель (у взрослых)	Кашель, продолжающийся свыше восьми недель
Специфический кашель	Кашель, возникающий в связи с состоянием, которое обычно провоцирует его возникновение
Неспецифический кашель	Кашель, не связанный со специфическим заболеванием
Рефрактерный кашель	Кашель, который продолжается и после лечения

Диагностика и лечение острого кашля

Как показывает практика, чаще за медицинской помощью обращаются пациенты с острым кашлем, обычно связанным с ОРВИ (простуда, острый фарингит) [2, 3, 5, 6]. В такой ситуации назначают смягчающие, увлажняющие средства, рекомендуют обильное теплое питье, щелочные ингаляции [5]. Назначение мукоактивных препаратов, как правило, не требуется. Муколитики могут назначаться большим ОРВИ с жалобами на продуктивный кашель. Такой кашель часто наблюдается у курильщиков. Применение супрессантов центрального или периферического действия оправданно только при сильном надсадном кашле, нарушающем сон и дневную активность. Пациентам с предполагаемой гриппозной инфекцией противокашлевые препараты не показаны. Одновременный прием противокашлевых и мукоактивных препаратов нецелесообразен.

Острый бронхит

Острый бронхит – заболевание в основном вирусной этиологии. Применение антимикробных препаратов в режимах стартовой терапии острого бронхита считается ошибочным [8–12]. Чтобы разграничить вирусную и бактериальную инфекцию, целесообразно

в рутинную практику повсеместно внедрять определение уровня С-реактивного белка. На основании данного показателя врач принимает решение о необходимости антимикробной или противовирусной терапии [9]. При вирусной инфекции уровень С-реактивного белка менее 20 мг/л. С учетом вирусной этиологии острого бронхита по показаниям применяются ингибиторы нейраминидазы, интерфероны и их индукторы [10]. Поскольку главным клиническим симптомом острого бронхита является продуктивный кашель, очевидно, что основными препаратами, показанными при данном заболевании, являются мукоактивные средства [2, 3, 9]. Использование бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол) оправданно у больных острым бронхитом с клинически выраженной бронхообструкцией, неотвязным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

Диагностика и лечение подострого кашля

Подострый кашель развивается после перенесенной острой респираторной инфекции, сопровождающейся синдромом воспаления верхних дыхательных путей. Причиной подострого (постинфекционного) кашля длительностью от трех до восьми недель является гиперреактивность бронхов

[2, 3]. Помимо наиболее распространенных респираторных вирусов, вызывающих ОРВИ, следует учитывать и другие патогенные микроорганизмы, такие как микоплазма и хламидии. Они также способны спровоцировать развитие постинфекционного кашля. Значимой и недооцененной в клинической практике причиной подострого кашля у взрослых считается инфекция, вызванная *Bordetella pertussis* (коклюш).

Постинфекционный кашель не требует специального лечения. В большинстве случаев симптомы проходят самостоятельно. Алгоритм лечения предусматривает ингаляции ипратропия бромида, применение противокашлевых препаратов (Ренгалин, декстрометорфан, кодеинсодержащие средства), рассасываемых таблеток с противокашлевым эффектом, ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). В случае активной инфекции, обусловленной *B. pertussis*, *B. parapertussis*, а также *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, проводится антибактериальная терапия макролидами (азитромицин, кларитромицин).

Причины возникновения, диагностика и лечение хронического кашля

Хронический (свыше восьми недель) продуктивный кашель

пульмонология

может наблюдаться при синдроме постназального затекания, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктазах, новообразованиях дыхательных путей и легких и проч. [1–3, 8, 12].

Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), сердечно-сосудистой патологией (застойная сердечная недостаточность).

Нередко кашель связан с приемом лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, амиодарона, ингаляционных препаратов).

Хронический кашель служит показанием к углубленному обследованию с использованием лучевых, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Только после установления диагноза решается вопрос о назначении

соответствующей фармакотерапии. Лечение кашля должно быть в первую очередь этиотропным, то есть направленным на устранение причины кашля (например, эффективная терапия обострения ХОБЛ/хронического бронхита, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном).

Синдром воспаления верхних дыхательных путей/синдром постназального затекания

Синдром постназального затекания – воспалительный процесс, сопровождающийся преимущественно кашлем, который приводит к стеканию слизистого отделяемого по задней стенке носоглотки на фоне какого-либо заболевания полости носа, что прямо или опосредованно провоцирует стимуляцию кашлевых рецепторов.

Наиболее частые причины, приводящие к постназальному затеканию, перечислены в табл. 2 [2].

Таблица 2. Наиболее частые причины постназального затекания

Дети	Взрослые
Аллергический ринит	Аллергический ринит
Аденоиды	Синусит
Синусит	Полипозный риносинусит
ГЭРБ	Анатомические аномалии полости носа
Полипозный риносинусит	Курение
Анатомические аномалии полости носа	Атрофический ринит
Мукоцилиарная дисфункция	

Таблица 3. Деконгестанты

Препарат	Продолжительность эффекта
<i>Местные для интраназального применения</i>	
Нафазолин Тетризолин Инданазолин	Короткое действие (до 4–6 часов)
Ксилометазолин	Средней продолжительности (до 8–10 часов)
Оксиметазолин	Длительное действие (до 12 часов)
<i>Системные</i>	
Фенилэфрин Фенилпропаноламин* Псевдоэфедрин*	

* Препарат относится к группе сильнодействующих, исключен из списка безрецептурных.

Подтвердить, что кашель обусловлен синдромом постназального затекания, несложно. При активном расспросе пациент описывает характерное ощущение секрета на задней стенке глотки (симптомы усиливаются по утрам, пробуждение по утрам сопровождается дискомфортом в глотке). При синдроме постназального затекания пациенты описывают кашель как малопродуктивный: на фоне длительного, мучительного (иногда до рвоты) кашля по утрам отмечается выделение нескольких слизистых сгустков. После выделения комочков слизи кашель стихает. При осмотре глотки можно увидеть слизистые тяжи из носоглотки за мягким небом.

Обратите внимание: чтобы купировать проявления синдрома постназального затекания, необходимо провести терапию основного заболевания. При рините неаллергической природы лечение постназального затекания предполагает использование антигистаминных препаратов первого поколения и деконгестантов (табл. 3) [2, 3].

Медикаментозное лечение синдрома постназального затекания у пациентов с аллергическим ринитом предусматривает прежде всего применение антигистаминных препаратов и интраназальных ГКС. Предпочтительны препараты второго (цетиризин, лоратадин) и третьего (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) поколений.

Частой ошибкой, допускаемой при лечении синдрома постназального затекания, является длительное применение сосудосуживающих капель для облегчения носового дыхания. В результате развивается медикаментозный ринит.

Кашлевой вариант бронхиальной астмы

Кашлевой вариант бронхиальной астмы (КВБА) считается одной из наиболее распространенных причин хронического кашля. Кашлевой вариант – фенотип бронхиальной астмы, при котором единственным или основным



клиническим симптомом является кашель. При КВБА обычно не возникает таких симптомов, как свистящее дыхание или одышка, однако наблюдается гиперреактивность дыхательных путей. КВБА обычно выражается в сильных приступах сухого кашля, обычно ночью, и возникает или обостряется при инфекциях дыхательных путей, вдыхании холодного воздуха, пыли или паров. Основой диагностики данного заболевания является бронхиальная гиперреактивность, выявляемая в бронхопровокационных тестах. Кашель при таком варианте бронхиальной астмы может быть единственным симптомом, а уменьшение кашля на фоне противоастматической терапии подтверждает диагноз. Диагностические критерии:

- хронический кашель, как правило в ночные часы;
- положительный бронхопровокационный тест или вариабельность дневных значений пиковой скорости выдоха $> 20\%$ либо положительный бронходилатационный ответ;
- эффективность противоастматической терапии.

При кашлевой астме актуальны те же принципы лечения, что и при классической астме. Основу терапии составляют ИГКС (иногда в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия). Продолжительность лечения – не менее восьми недель. Результаты исследований последних лет подтверждают хорошую эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении пациентов с данным заболеванием.

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит (ЭБ) – тип неастматического бронхита, при котором наблюдаются эозинофильная инфильтрация дыхательных путей, отрицательный ответ при бронхопровокации, хороший ответ на лечение ГКС [1].

Основным, нередко единственным клиническим симптомом ЭБ является хронический раздража-

ющий кашель, непродуктивный или малопродуктивный (с отделением белой слизистой мокроты), возникающий в дневные или ночные часы. Некоторые пациенты очень чувствительны к парам пищи, пыли, запахам и холодному воздуху, провоцирующим возникновение кашля. При этом показатели функции легких и вариабельность пиковой скорости выдоха у больных в норме, гиперреактивность дыхательных путей не наблюдается.

ЭБ не имеет каких-либо специфических клинических признаков. В ряде случаев симптомы не отличаются от таковых при КВБА. Физический осмотр обычно не выявляет каких-либо особенностей. Диагностика ЭБ главным образом основана на дифференциальном подсчете клеток в индуцированной мокроте.

Диагностические критерии:

- хронический кашель: сухой раздражающий кашель или кашель с небольшим количеством слизистой мокроты;
- нормальные показатели при рентгенографии;
- нормальные показатели функции легких и вариабельности пиковой скорости выдоха, отсутствие гиперреактивности дыхательных путей;
- содержание эозинофилов в индуцированной мокроте $\geq 2,5\%$;
- отсутствие других эозинофильных заболеваний;
- ответ на лечение с использованием пероральных и ингаляционных ГКС.

Терапия ГКС при ЭБ способствует быстрому снижению выраженности кашля и его устранению. Например, применяются беклометазона дипропионат 250–500 мкг или его эквиваленты (два раза в сутки в течение не менее четырех недель). В дополнение к стартовому лечению при сильном кашле и высоком содержании эозинофилов в мокроте назначают преднизолон внутри в дозе 10–20 мг/сут в течение 3–5 дней.

В России ЭБ не часто фигурирует в амбулаторных или стационарных картах. Очевидно, его диагностика

основывается на выявлении эозинофилов в мокроте в отсутствие признаков гиперреактивности дыхательных путей [2, 3]. Кашель в данной ситуации хорошо купируется ИГКС.

Кашель на фоне ГЭРБ

Гастроэзофагеальный рефлюкс считается одной из ведущих причин хронического кашля. Кашель на фоне ГЭРБ – тип ГЭРБ, при котором основным или единственным симптомом является кашель, возникающий при забросе в пищевод желудочной кислоты или другого желудочного содержимого.

У ряда пациентов с кашлем на фоне ГЭРБ могут присутствовать типичные симптомы рефлюкса, в том числе изжога (чувство жжения в за грудиной области), заброс в пищевод кислоты и отрыжка. Однако в большинстве случаев жалобы больных ограничиваются кашлем.

Приступы кашля начинаются преимущественно в дневное время при нахождении больного в вертикальном положении, носят непродуктивный или малопродуктивный (с небольшим количеством белой слизистой мокроты) характер и возникают или усиливаются при употреблении в пищу кислых либо жирных продуктов.

Диагностические критерии:

- хронический кашель, возникающий преимущественно днем;
- обобщенный показатель DeMeester, по данным 24-часового мониторинга pH в пищеводе, $\geq 12,70$;
- уменьшение или исчезновение кашля на фоне соответствующего медикаментозного лечения.

При недоступности 24-часовой pH-метрии назначается эмпирическая антирефлюксная терапия. Если купирование кашля на фоне антирефлюксной терапии достоверно свидетельствует в пользу ГЭРБ, то недостаточный эффект от лечения не исключает данный диагноз. В таких случаях необходимы более тщательное обследование и подбор адекватной терапии специалистом-гастроэн-

терологом. Не следует исключать и вероятность существования нескольких причин кашля у конкретного больного с верифицированной ГЭРБ и недостаточным эффектом антирефлюксной терапии. Стандартное лечение блокаторами протонной помпы должно продолжаться не менее восьми недель. Диагноз ГЭРБ подтверждается, если кашель исчезает или значительно уменьшается на фоне применения противорефлюксных средств.

Алгоритм лечения предусматривает изменение образа жизни (в частности, снижение массы тела), медикаментозную терапию антацидами, блокаторами протонной помпы. Лицам с замедленной эвакуацией содержимого желудка назначают домперидон. Средства, ускоряющие перистальтику, помогают улучшить исход среди пациентов, для которых монотерапия антацидами оказалась неэффективной.

Продолжительность медикаментозного лечения как минимум три месяца, поскольку лечебные эффекты обычно начинают проявляться с 2–4-й недели. В отсутствие положительного ответа на фоне комплексного лечения указанными лекарственными средствами следует убедиться в адекватности выбора дозы и продолжительности терапии и проанализировать влияние других этиологических факторов.

Наряду с медикаментозным лечением пациенту с симптомами ГЭРБ рекомендуют изменить образ жизни и питания. Речь, в частности, идет об отказе от курения, употребления алкоголя, ношения одежды и белья, стягивающих живот, нормализации массы тела, соблюдении режима питания (последний прием пищи за три-четыре часа до сна, употребление пищи и питья дробно небольшими порциями), ограничении жиров, газированных напитков, кофе, шоколада, мяты, физических нагрузок и наклонов туловища, особенно после еды, сон с приподнятым (на 15–20 см) головным концом кровати.

Хронический бронхит

Среди населения России показатель заболеваемости хроническим бронхитом (ХБ), рассчитанный на основании обращаемости больных за медицинской помощью, составляет 10–20%. Безусловно, показатель истинной распространенности заболевания значительно выше.

Среди взрослого населения развитых стран насчитывается 15% больных ХОБЛ. Ежегодно от ХОБЛ умирают свыше 3 млн человек [13]. Хронический продуктивный кашель – один из главных симптомов и важнейший фактор риска обострений заболевания [13–15]. При хроническом бронхите первостепенное значение имеют мукоактивные препараты, рациональная антибактериальная терапия во время обострения заболевания. Стандартом лечения ХОБЛ считается назначение длительно действующих бронходилататоров и их комбинаций [13]. ИГКС назначаются при наличии показаний (частые обострения на фоне двойной бронходилатирующей терапии, количество эозинофилов более 300 в 1 мкл). Длительный прием мукоактивных препаратов (карбоцистеин, N-ацетилцистеин и эрдостеин) у пациентов с ХОБЛ, не получающих ИГКС, может приводить к уменьшению частоты обострения и улучшению качества жизни [13].

Бронхоэктазы

Бронхоэктазы представляют собой необратимые локальные расширения участков бронхиального дерева с деформацией просвета дыхательных путей и нарушением структуры их стенок под действием хронического воспаления. Среди клинических проявлений выделяют кашель с гнойной мокротой и кровохарканье.

У пациентов с подозрением на бронхоэктазы предпочтительным диагностическим методом остается компьютерная томография (КТ).

Лечение бронхоэктазов – непростая задача, поскольку эффективность многих лекарственных

средств, в том числе муколитиков, в рандомизированных контролируемых исследованиях убедительно не доказана. Целесообразно применение методов, облегчающих отхождение мокроты, атибактериальной терапии, направленной на эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa*, рациональной антибиотикотерапии во время обострений заболевания [14].

Туберкулез

В нашей стране уровень заболеваемости туберкулезом достаточно высок. Поэтому в случае обнаружения при рентгенографии/КТ изменений в легких данный процесс требует обязательного исключения [16]. Основой диагностики туберкулеза считается выявление кислотоустойчивых микобактерий при световой/люминесцентной микроскопии в мазках мокроты (материала, полученного при фибробронхоскопии), окрашенных по Цилю – Нильсену. При этом должно быть исследовано не менее трех проб мокроты в течение трех последовательных дней и просмотрено не менее 100 полей зрения. Полимеразная цепная реакция позволяет выявить специфическую ДНК микобактерий. Определенное значение имеет туберкулиновая диагностика: отсутствие реакции свидетельствует о нетуберкулезном поражении легких. Напротив, гиперергическая реакция (размер папулы 21 мм и более) позволяет предположить инфицирование микобактериями туберкулеза.

Кашель на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Хронический кашель является побочным эффектом на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Частота возникновения кашля на фоне применения ИАПФ достигает 5–35%. Кашель у пациентов, получающих терапию ИАПФ при острой сердечной недостаточности, развивается чаще, чем у пациентов, получающих те же



лекарственные средства по поводу артериальной гипертензии [2, 3, 6]. Кашель может появиться в любое время – как через несколько часов, так и через несколько недель или месяцев после приема первой дозы препарата. Единственным эффективным методом лечения кашля, ассоциированного с приемом ИАПФ, является прекращение приема препарата. Как правило, кашель купируется в течение недели после прекращения терапии, реже в более длительный срок.

Тактика ведения больных с длительным кашлем неизвестной этиологии, принимающих ИАПФ, должна включать его отмену. По завершении диагностического поиска и установлении альтернативной причины кашля возможно возвращение к приему препарата.

Бронхогенная карцинома

На ранней стадии бронхогенная карцинома характеризуется слабыми и нетипичными симптомами, которые далеко не всегда позволяют идентифицировать заболевание сразу. Кашель – ранний симптом рака легкого с центральной локализацией. Однако на данной стадии при рентгенографии грудной клетки изменения могут не выявляться, что приводит к постановке ошибочного диагноза либо получению ложноотрицательного результата. Рак легкого в качестве дифференциального диагноза должен рассматриваться прежде всего у больных – заядлых курильщиков, у которых имеют место кашель, кровохарканье, боль в груди, необъяснимое снижение массы тела или изменения характера предшествующего кашля.

При хроническом кашле обязательно проводится рентгенологическое исследование, а при выявлении изменений – КТ. При наличии изменений на КТ, указывающих на неопластический процесс, рекомендуется проведение фибробронхоскопии [16].

Психогенный кашель

Психогенный кашель в основном характерен для детей и подростков. Жалобы пациентов с психо-

генным кашлем чрезвычайно разнообразны: постоянный кашель, сухость, жжение, щекотание, першение во рту, онемение, стеснение в горле [2, 3, 6]. Невротический кашель чаще сухой, хриплый, монотонный, иногда громкий, лающий. Его могут провоцировать резкие запахи, быстрая смена погоды, аффективное напряжение. Нередко кашель возникает на фоне тревожных мыслей, стресса. При исключении иных причин и подозрении на психогенный генез кашля необходима консультация психиатра. На основании его рекомендаций подбирается адекватная терапия (например, седативные средства). При необходимости назначают короткие курсы противокашлевых препаратов.

Иные редкие заболевания, сопровождаемые кашлем

Иные редкие заболевания, протекающие с хроническим кашлем, могут включать интерстициальные заболевания легких, наличие инородных тел, легочный или бронхиальный микролитиаз, остеохондропластическую трахеобронхопатию, опухоли средостения, дисфункцию левого желудочка, шейный спондилез и др.

Диагностический алгоритм для определения этиологии хронического кашля

В основе определения этиологии хронического кашля лежат следующие принципы:

- сбор анамнеза и медицинский осмотр;
- выполнение рентгенографии органов грудной клетки;
- исследование функции легких, выполнение бронходилатационного теста;
- осмотр ЛОР-специалистом;
- проведение 24-часовой рН-метрии, если результаты вышеуказанных обследований в пределах нормы, а у пациентов наблюдаются симптомы ГЭРБ. Если такое обследование недоступно, пациентам с высоким клиническим подозрением на ГЭРБ показано эмпирическое лечение;

- выполнение кожных проб, измерение содержания IgE в сыворотке крови у пациентов с подозрением на аллергический кашель.

Если установленный диагноз по-прежнему вызывает сомнения, несмотря на проведение перечисленных обследований, или кашель с трудом поддается эмпирическому лечению, проводят КТ, фибробронхоскопию, эхокардиографию, чтобы исключить более редкие патологии. Этиология кашля установлена верно, если кашель регрессирует на фоне лечения.

Противокашлевые и отхаркивающие средства

При кашле слабой интенсивности назначение противокашлевых препаратов неоправданно, поскольку их действие направлено на временное облегчение симптомов. В то же время кашель может быть обусловлен множеством причин, устранение которых и является основной целью лечения. Тем не менее противокашлевые средства показаны при выраженном кашле (сильный сухой кашель или кашель, приводящий к прерыванию сна или отдыха). У больных с продуктивным кашлем хорошие результаты достигаются при использовании отхаркивающих средств.

Противокашлевые средства

По фармакологическому действию противокашлевые препараты подразделяют на две группы – центрального и периферического действия.

Противокашлевые препараты центрального действия

Данные лекарственные препараты подавляют кашлевой рефлекс, угнетая кашлевой центр продолговатого мозга. В зависимости от наркотического потенциала и обезболивающих свойств противокашлевые средства центрального действия в свою очередь подразделяют на наркотические и ненаркотические. Первую группу составляют наркотические алкалоиды опиума и их производ-

Пулмонология

водные с сильным противокашлевым эффектом. Однако они могут применяться только короткими курсами, чтобы минимизировать риск привыкания, а также для лечения кашля, резистентного к другим препаратам. Во вторую группу входят синтетические противокашлевые средства, такие как декстрометорфан. В России с 2012 г. прекращен оборот безрецептурных кодеинсодержащих препаратов. Наиболее частым показанием к назначению кодеинсодержащих препаратов является тяжелый непродуктивный кашель у пациентов с онкологическими заболеваниями (рак легкого, мезотелиома плевры и др.) [2, 3]. Декстрометорфан – синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре близкое к опиатам. Противокашлевой механизм опосредуется за счет подавления активности кашлевого центра и блокады NMDA-рецепторов в центральной нервной системе. В отличие от кодеина декстрометорфан не оказывает обезболивающего или успокаивающего эффекта. Как правило, на фоне применения декстрометорфана не наблюдается выраженного угнетения дыхательного центра, сухости во рту, подавления функции реснитчатого эпителия бронхов. Однако в России данное средство также относится к рецептурным препаратам и не получило широкого распространения в клинической практике.

В России зарегистрирован препарат Ренгалин, содержащий релиз-активные антитела к гистамину, морфину и брадикинину. В клинических исследованиях Ренгалин продемонстрировал хорошую эффективность, сравнимую с таковой кодеинсодержащих препаратов [17]. Вместе с тем, оказывая регулирующее действие на кашель, препарат не приводит к ухудшению мукоцилиарного клиренса, что делает возможным его широкое применение у пациентов с острым кашлем. Помимо противокашлевого эффекта Ренгалин оказывает комплексное противовоспалительное, бронхолитическое, противоотечное и анальгетическое действие. Интересные данные были получены в исследовании, посвященном лечению постинфекционного кашля [18]. Авторы сделали вывод о более быстром и выраженном терапевтическом эффекте Ренгалина по сравнению с альтернативным режимом терапии. В другом масштабном исследовании (Всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа изучения применения РЕНгалина в Амбулаторном Лечении кашля – РЕАЛ) анализировали амбулаторную практику лечения кашля с использованием Ренгалина [19]. В программе участвовали 34 920 пациентов (47,4% детей и 43,6% взрослых) с диагнозом ОРВИ. Пациентам назначали Ренгалин в монорежиме

или в составе комплексной терапии. Устойчивая положительная динамика (купирование кашля) наблюдалась в среднем на третий день лечения как у детей, так и у взрослых. Трансформация сухого кашля во влажный наблюдалась в основном к четвертому дню лечения. У 64,8% взрослых пациентов и 31,3% детей кашель купировался на фоне приема Ренгалина без фазы развития продуктивного кашля. При этом в масштабной программе продемонстрирована низкая частота развития нежелательных явлений у пациентов, принимавших Ренгалин (0,3%). Несомненный интерес представляют результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности Ренгалина в лечении кашля при острой респираторной инфекции у взрослых пациентов [20]. В исследовании участвовало 344 пациента (средний возраст $39,5 \pm 13,9$ года) с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Значимое улучшение или отсутствие кашля через три дня отмечалось у 52% пациентов, принимавших Ренгалин, и 38% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,018$). Через семь дней эти показатели составили 96 и 94% соответственно. Таким образом, на фоне противокашлевой терапии с использованием Ренгалина сокращается продолжительность кашля.

Таблица 4. Муколитики и мукорегуляторы

Препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Препараты, действующие в просвете бронхов	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазациноиды (бромгексин, амброксол) Гвайфенезин* Карбоцистеин**	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна трава		

* Гвайфенезин обладает свойствами муколитика и мукокинетики.

** Карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.



Таблица 5. Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых

Показатель	Рекомендации по лечению/подход	Сила рекомендации
<i>У детей</i>		
Все виды кашля	Родителям прекратить курение	Сильная
Кашель и аллергический ринит	Согласно текущим рекомендациям по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, терапию аллергенами (АСИГ)	Слабая
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Тонзиллэктомия и аденоидэктомия	Слабая
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ингаляционные ГКС	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 недель	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы в высокой дозе (например, стандартная доза дважды в день в течение 8–12 недель), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	НСР
Неспецифический и рефрактерный кашель	Уменьшить тревожность ребенка и родителей	Сильная
	Устранить любые факторы, которые обостряют кашель	Слабая
	Минимизировать прием лекарственных средств, кроме уменьшающих раздражение, таких как мед (если нет противопоказаний)	Сильная
	Терапевтический подход: наблюдение, выжидательная тактика, повторный осмотр	Сильная
	Эмпирическая терапия ингаляционными ГКС	НСР
	Эмпирическая терапия ИПП	НСР
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	НСР
Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	Сильная рекомендация против применения	
<i>У взрослых</i>		
Кашель и аллергический ринит	Согласно текущим рекомендациям по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, терапию аллергенами (АСИГ)	Слабая
Кашель и хронический риносинусит	Согласно текущим рекомендациям по лечению хронического риносинусита, включая топические назальные ГКС, антибиотики, неспецифическую терапию	Сильная
Кашель и дисфункция голосовых связок	Лечение сопутствующих состояний (БА, риносинусит, ГЭРБ), отмена ингибиторов АПФ	Слабая
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	Сильная
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях	Сильная
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ингаляционные ГКС	Сильная
Кашель и эозинофильный бронхит	Терапия ингаляционными ГКС в течение 2–4 недель	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 недель	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза дважды в день в течение 8–12 недель), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	Сильная
Неспецифический рефрактерный кашель	Уменьшить тревожность пациента	Сильная
	Устранить любые факторы, которые обостряют кашель	Слабая
	Эмпирическая терапия ингаляционными ГКС	Сильная
	Эмпирическая терапия ИПП	Сильная
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	Сильная
Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	НСР	

Примечание. АСИГ – аллергенспецифическая иммунотерапия. БА – бронхиальная астма. ИПП – ингибиторы протонной помпы. НСР – нет специфических рекомендаций.

Противокашлевые препараты периферического действия

В числе противокашлевых препаратов афферентного действия следует выделить местноанестезирующие и обволакивающие препараты. Механизм их противокашлевого эффекта опосредуется за счет блокады кашлевых рецепторов при контакте со слизистой оболочкой ротоглотки, вследствие чего снижается рефлекторная стимуляция кашля.

Мукоактивные средства

Отхаркивающие препараты способствуют прохождению и выведению мокроты из дыхательных путей посредством стимуляции кашлевого рефлекса, разжижению вязкого секрета и усилению мукоцилиарного клиренса. Мукоактивных препаратов много, однако большинство из них требуют обоснованного подтверждения эффективности при кашле.

Гвайфенезин стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки желудка, что в свою очередь увеличивает объем мокроты и снижает ее вязкость. Помимо этого препарат обладает слабой бронхолитической активностью, способствующей удалению секрета из дыхательных путей [21].

Амброксол – метаболит бромгексина. Оба являются муколитиками, действие которых сводится к разрушению кислых мукополисахаридов мокроты и снижению вязкости муцинсодержащего секрета в дыхательных путях. Кроме того, они способствуют усилению активности мерцательного эпителия и увеличивают концентрацию антибиотиков в дыхательных путях.

N-ацетилцистеин снижает вязкость мокроты за счет разрушения дисульфидных связей мукогликопротеинов.

Карбоцистеин характеризуется одновременно мукоурегирующим и муколитическим эффектами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных кле-

ток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи), что роднит его с муколитиками. Собственно мукоурегиляторное действие заключается в уменьшении в слизистой оболочке бронхов при патологии избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемого ими секрета.

Эрдостеин, относящийся к пролекарствам, содержит в структуре две блокированные сульфгидрильные группы, которые высвобождаются вследствие пресистемного метаболизма, и в дальнейшем образует три активных муколитических метаболита.

Результаты ряда исследований последних лет показали, что длительная терапия эрдостеином 600 мг/сут у пациентов с ХОБЛ способствует улучшению качества жизни и уменьшению числа обострений заболевания [22].

Гипертонический раствор (7%) и маннитол увеличивают гидратацию жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей и участвующей в мукоцилиарном клиренсе, и тем самым облегчают удаление секрета из дыхательных путей. У ряда больных применение этих препаратов в комбинации с бронхолитиками усиливает очищение дыхательных путей при кашле (табл. 4) [2, 3].

Интересными представляются австралийские рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых, подготовленные группой экспертов CICADA (табл. 5) [8]. Сила каждой рекомендации определена членами экспертной группы CICADA по системе GRADE [23]. Сильная рекомендация подразумевает:

- ✓ со стороны пациентов: подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемому путем и лишь небольшая часть из них отвергла бы этот путь;

- ✓ со стороны врача: подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем;

- ✓ дальнейшее направление использования: рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций.

Слабая рекомендация означает:

- ✓ со стороны пациентов: большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь;

- ✓ со стороны врача: для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента;

- ✓ дальнейшее направление использования: рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта.

Уровень НСР (нет специфических рекомендаций) применяется в тех случаях, когда преимущества и недостатки рекомендуемого пути равнозначны, изучаемая совокупность не определена и/или нет достаточных доказательств для разработки рекомендаций.

Заключение

Для успешного лечения пациентов с кашлем необходимо несколько условий. Врач, наблюдающий пациента с жалобами на кашель, должен своевременно установить правильный диагноз и назначить адекватное лечение. При выборе препарата следует руководствоваться принципами рациональной фармакотерапии, то есть использовать лекарственные средства по показаниям, с учетом безопасности для пациента и прогнозируемой высокой клинической эффективности. ☺

КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ



РЕНГАЛИН

РЕАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ С 1-ГО ДНЯ ЗА СЧЕТ РЕГУЛЯЦИИ РЕФЛЕКТОРНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ^[1]



Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие^[2]



Способствует снижению тяжести дневного и ночного кашля уже к 3-му дню лечения^[1]



Обширная доказательная база: 2 РКИ, Всероссийская наблюдательная программа, более 35 000 пациентов^[1,3]



Регистрационное удостоверение
ЛСР-006927/10 ЛП-002790

Реклама

1. Геппе Н.А. и соавт. *Терапия*. 2018; 3(21): 172-180 2. Инструкция по медицинскому применению препарата

3. <http://www.grfs.rosminzdrav.ru> РКИ - рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым плацебо-контролем

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

Литература

1. Chen M., Chen P., Zhong N. et al. The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (December 2010) // Chin. Med. J. 2011. Vol. 124. № 20. P. 3207–3219.
2. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко. М., 2015 // www.cough-conf.ru.
3. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 12. С. 85–91.
4. Finley C.R., Chan D.S., Garrison S. et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review // Can. Fam. Physician. 2018. Vol. 64. № 11. P. 832–840.
5. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 10. С. 80–86.
6. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо, 2012.
7. Koskela H.O., Lähti A.M., Pekkanen J. The impacts of cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population // ERJ Open Res. 2018. Vol. 4. № 4. pii: 00113–2018.
8. Gibson P., Chang A., Glasgow N. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement // Med. J. Aust. 2010. Vol. 192. № 5. P. 265–718.
9. Зайцев А.А. Острый бронхит: диагностика и лечение // Терапия. 2017. № 1 (11). С. 31–35.
10. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 11. С. 36–41.
11. Зайцев А.А., Горелов А.В., Клочков О.И. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии // Вестник семейной медицины. 2009. № 5. С. 4–10.
12. Albert R.H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82. № 11. P. 1345–1350.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 // www.goldcopd.org/
14. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2009. № 10. С. 45–49.
15. Koo H.K., Park S.W., Park J.W. et al. Cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. COPD. 2018. Vol. 13. P. 1793–1801.
16. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония // РМЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 361–367.
17. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М. и др. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 1–2. С. 19–26.
18. Вершинина М.В., Нечаева Г.И. Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых // РМЖ. 2016. Т. 24. № 16. С. 1073–1081.
19. Геппе Н.А., Спасский А.А. Результаты всероссийской наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ) // Терапия. 2018. № 3 (21). С. 134–143.
20. Хамитов Р.Ф., Илькович М.М., Акопов А.Л. и др. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения Ренгалина для лечения кашля при острой респираторной инфекции у взрослых пациентов // Терапия. 2019. Т. 5. № 1 (27). С. 125–140.
21. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives // BMJ Open Respir. Res. 2016. Vol. 3. № 1. P. e000137.
22. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 50. № 4. pii: 1700711.
23. Jaeschke R., Guyatt G.H., Dellinger P. et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive // BMJ. 2008. Vol. 337. ID a744.

Cough: Through the Pages of International Recommendations

A.A. Zaytsev, MD, PhD, Prof.

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital

Contact person: Andrey A. Zaytsev, a-zaitsev@yandex.ru

The article deals with the classification, diagnosis and treatment of cough. Presents the results of studies confirming the effectiveness of anti-cough agents of central action. In addition, provided the Australian recommendations for the treatment of cough in children and adults, prepared by the group of CICADA experts.

Key words: acute and chronic cough, cough on the background of gastroesophageal reflux disease, bronchiectasis, tuberculosis, antitussive and expectorant agents



X ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

14-15 октября 2019

Отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Общество с ограниченной ответственностью «Интернешнл Конгресс Сервис»
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Энтеральное и парентеральное питание
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей





Лечение тяжелой бронхиальной астмы: текущие опции и новые возможности

Несмотря на наличие эффективных терапевтических подходов, проблема лечения тяжелой астмы остается актуальной. Выступления ведущих российских экспертов на симпозиуме, организованном компанией «Санофи», были посвящены современной трактовке понятия тяжелой бронхиальной астмы, подходам к ее верификации, таргетной терапии Т2-астмы с помощью дупилумаба – человеческого рекомбинантного моноклонального антитела, ингибирующего передачу сигналов интерлейкинов 4 и 13.



Член-корреспондент
РАН, профессор,
д.м.н. С.Н. Авдеев

Характерным признаком бронхиальной астмы (БА) является хроническое воспаление дыхательных путей¹. Как отметил заведующий кафедрой пульмонологии Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Сергей Николаевич АВДЕЕВ, воспаление приводит к патофизиологическим последствиям – гиперреактивности, ремоделированию дыхательных путей, бронхиальной обструкции и обострениям заболевания².

Т2-астма (Type-2 asthma) – фенотип, эндотип или другое? Место термина в современной системе знаний о бронхиальной астме

Концепция воспаления при БА в последнее время претерпела значительные изменения, обусловленные пониманием гетерогенности заболевания. Кроме того, сегодня БА следует рассматривать с позиции не только контроля, но и тяжести. Как известно, чем тяжелее астма, тем ниже контроль. По мнению докладчика, особую озабоченность специалистов вызывают пациенты с тяжелой БА. По данным национального исследования НИКА (2011 г.), таковых не более 10% всех пульмонологических больных, но именно данная группа пациентов требует наиболее сложных лечебных подходов³. В международном руководстве GINA (Global Initiative for Asthma, пересмотр 2018 г.) предусмотрен ступенчатый подход к лечению пациентов с БА. Терапия подразделяется на пять ступеней (этапов):

- 1-я ступень: короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) по требованию;

- 2-я ступень: плюс ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
- 3-я ступень: плюс длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА);
- 4-я ступень: плюс тиотропия бромид и/или другие препараты для базисной терапии;
- 5-я ступень: выбор лечения на основе фенотипов.

Терапия на основе фенотипа БА (5-я ступень) позволяет обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов с астмой. По словам профессора С.Н. Авдеева, следует избегать путаницы в определении понятия фенотипа. «Сегодня мы говорим не просто о фенотипах в контексте заболеваний, а о клинических фенотипах», – уточнил он. Клинический фенотип – это по сути признак заболевания или комбинация признаков, описывающих клинические различия между группами пациентов, во многом определяю-

¹ GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.

² Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 10. P. 965–976.

³ Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. № 6. С. 87–93.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

щие клинические исходы заболевания. Еще одним ключевым понятием является эндотип – подтип заболевания, характеризующийся уникальным или отличительным патогенетическим/молекулярным механизмом, определяющим ответ на лечение⁴. Таким образом, клинический фенотип и эндотип – два ключевых понятия, предопределяющие выбор терапии.

Согласно GINA-2018, наиболее распространенными фенотипами БА являются аллергическая, неаллергическая, астма с поздним дебютом, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией, астма, ассоциированная с ожирением. Поскольку в настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, она может быть разделена на два больших эндотипа: БА, обусловленная воспалением второго типа (Т2-астма),

и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не-Т2-астма)⁵⁻⁷.

БА, связанная с воспалением 2-го типа, ассоциируется с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом. Бронхиальная астма, не связанная с воспалением 2-го типа, характеризуется поздним началом, и ее фенотипы ассоциируются с ожирением, курением, нейтрофильным воспалением⁵⁻⁷.

Сегодня в фокусе внимания пульмонологов прежде всего Т2-астма, характер воспаления при которой обусловлен повышенной экспрессией цитокинов 2-го типа (Т2-цитокинов). К цитокинам второго типа относятся интерлейкины (ИЛ) 4, 5, 13. Это ключевые цитокины, играющие главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития Т2-астмы. У значительной доли пациентов (50–70%) отмечается эндо-

тип астмы с высоким уровнем экспрессии Т2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, характеризующийся иммунным ответом 2-го типа. При определении Т2-эндотипа астмы следует обращать внимание на эозинофилию крови, тканевую эозинофилию, повышение уровня иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови, уровень оксида азота, наличие сопутствующих заболеваний со стороны полости носа, атопического дерматита⁸⁻¹¹.

Больные БА с высоким уровнем экспрессии Т2-цитокинов отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Между тем при тяжелой форме Т2-астмы нередко приходится прибегать к так называемой биологической терапии. «Определяя эти понятия сегодня, мы все больше уходим в сторону персонализированной медицины», – констатировал профессор С.Н. Авдеев.

Гетерогенность бронхиальной астмы. Современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы

В соответствии с отечественными руководствами и рекомендациями GINA, тяжелая бронхиальная астма требует назначения терапии четвертой-пятой ступени. По словам профессора кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО),

д.м.н. Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, это предусматривает включение в алгоритм лечения высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) и ДДБА или антилейкотриеновых препаратов/теофилина. Иногда пациентам назначают системные ГКС. Тем не менее, несмотря на применяемую терапию, пациенты с тяжелой БА не всегда достигают контроля¹².



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

⁴ Agustí A., Bafadhel M., Beasley R. et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 50. № 4. pii: 1701655.

⁵ Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nat. Med. 2012. Vol. 18. № 5. P. 716–725.

⁶ Robinson D., Humbert M., Buhl R. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications // Clin. Exp. Allergy. 2017. Vol. 47. № 2. P. 161–175.

⁷ Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 57–65.

⁸ Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving concepts of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol. 192. № 6. P. 660–668.

⁹ Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 180. № 5. P. 388–395.

¹⁰ Dunican E.M., Fahy J.V. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations // Ann. Am. Thorac. Soc. 2015. Vol. 12. Suppl. 2. P. S144–149.

¹¹ Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S. et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 133. № 2. P. 388–394.

¹² 'International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.' Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlén, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. Eur. Respir. J. 2014; 43: 343–373 // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52. № 1. pii: 1352020.



Тяжелая БА гетерогенна, и определение ее фенотипов необходимо для назначения целевой (таргетной) терапии. В американской исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program – SARP) представлены пять кластеров, или пять фенотипов БА, но только три из них соответствуют тяжелой астме¹³:

- 1) тяжелая астма с поздним началом (характеризуется повышенным индексом массы тела и повышенным уровнем эозинофилов);
- 2) аллергическая БА (отличается ранним дебютом, вариабельностью течения с обострениями и повышенным уровнем эозинофилов);
- 3) астма с тяжелой фиксированной обструкцией (самый сложный фенотип, встречается у лиц пожилого возраста с выраженным снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), характеризуется нейтрофильным и эозинофильным воспалением).

Известно множество фенотипов астмы и как минимум два эндотипа. Эндотип – подтип заболевания, который определяется отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. В настоящее время выделяют два эндотипа астмы – Т2 и не-Т2. Один эндотип может включать несколько фенотипов астмы, поскольку на формирование фенотипа, в частности, влияют окружающая среда и коморбидность.

Как уже отмечалось, аллергическая астма с ранним дебютом заболевания и эозинофильная астма с поздним началом – два больших фенотипа Т2-астмы. Поздняя эозинофильная астма нередко ас-

социируется с полипозным риносинуситом, непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. В реальной клинической практике два указанных фенотипа сочетаются не менее чем в 30% случаев. Тогда можно говорить о смешанной БА. Таким образом, Т2-астму отличают эозинофильное воспаление, наличие аллергенспецифических IgE, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование. В формировании Т2-эндотипа участвуют Th2-клетки и тучные клетки, эпителиальные и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2). Эти клетки вырабатывают цитокины, характерные для иммунного ответа 2-го типа, – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13¹⁴. Инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета. Th2 и ILC2 не только передают сигнал воспаления эффекторным клеткам посредством секреции ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5, но и модулируют его.

Цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5 регулируют иммунный ответ 2-го типа, а функции ИЛ-4 и ИЛ-13 частично дублируют друг друга. ИЛ-4 способствует активации В-лимфоцитов и переключению синтеза на изотип IgE, направленной миграции эозинофилов и дифференцировке наивного Т-лимфоцита в Т-лимфоцит хелпер 2-го типа. ИЛ-13 участвует в активации В-лимфоцитов и переключении синтеза на изотип IgE, а также в ремоделировании дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток и гиперпродукции слизи, способствует сокращению и пролиферации глад-

комышечных клеток, направляет миграцию эозинофилов в ткани. ИЛ-5 активирует эозинофилы крови, способствует их дифференцировке и выживанию^{7, 15}.

ИЛ-4 и ИЛ-13 считаются центральными сигнальными молекулами в патогенезе воспаления 2-го типа. В ответ на эти сигнальные молекулы происходит активация эффекторных клеток, в частности клеток гладких мышц бронхов, клеток эпителия дыхательных путей, иммунных клеток. Взаимодействие ИЛ-4 и ИЛ-13 со специфическими рецепторами, а именно альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, приводит к активации этих клеток и экспрессии цитокинов 2-го типа, хемокинов, активации дополнительных воспалительных путей. Не случайно ИЛ-4 и ИЛ-13 служат основными мишенями при терапии БА, обусловленной иммунным ответом 2-го типа¹⁶. В России и за рубежом для биологической терапии БА зарегистрированы омализумаб (моноклональное анти-IgE-антитело), реслизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5), меполизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5). Ожидается регистрация бенрализумаба – моноклонального антитела к рецептору ИЛ-5. Однако данные биологические препараты не влияют на центральные сигнальные молекулы ИЛ-4 и ИЛ-13. В связи с этим особый интерес представляют молекулы, влияющие на ИЛ-4: антагонист альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4 – дупилумаб. Как уже отмечалось, ИЛ-4 и ИЛ-13 связываются с общей субъединицей рецептора ИЛ-4Ra. Дупилумаб представляет собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с ИЛ-4Ra и блокирует сигнальные пути как

¹³ Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. № 4. P. 315–323.

¹⁴ Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.

¹⁵ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

¹⁶ Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017. Vol. 9. № 1. P. 3–14.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

ИЛ-4, так и ИЛ-13. Поскольку у сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13 есть специфические и частично дублирующие друг друга функции, блокада с помощью дупилумаба уменьшает каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками¹⁵.

Эффективность дупилумаба при тяжелой БА оценивали в ряде клинических исследований, в частности в международном исследовании фазы III Liberty Asthma QUEST. В нем участвовали и сотрудники кафедры клинической аллергологии РМАНПО. Всего в исследование Liberty Asthma QUEST было включено 1902 пациента с тяжелой БА. Основные критерии включения:

- ✓ использование ИГКС в средней или высокой дозе + один-два дополнительных препарата базисной терапии;
- ✓ пребронходилатационное значение (преБД) $ОФВ_1 \leq 80\%$ прогнозируемого значения для взрослых;
- ✓ $АСQ-5 \geq 1,5$;
- ✓ степень обратимости $ОФВ_1 \geq 12\%$;
- ✓ наличие более одного курса лечения системным ГКС или случая госпитализации/вызова скорой помощи по поводу обострения БА.

Пациенты включались в исследование на основании клинических критериев независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления (эозинофилов, IgE и др.). Пациенты были разделены на группы: дупилумаб 200 мг, дупилумаб 300 мг, плацебо 200 мг и плацебо 300 мг (инъекции один раз в две недели). Исследование продолжалось 52 недели с последующим наблюдением до 64-й недели или переходом в открытое продолженное исследование^{17, 18}. Первичной конечной точкой служили годовая частота тяжелых обострений БА за 52 недели и абсолютное изменение преБД $ОФВ_1$ на 12-й не-

деле по сравнению с исходным значением. Вторичные основные конечные точки – годовая частота тяжелых обострений за 52 недели у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл/мкл, абсолютное изменение преБД $ОФВ_1$ на 12-й неделе у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл/мкл, изменение балльной оценки по АСQ-5 и общего балла по АQLQ на 24-й неделе по сравнению с исходным значением, приведенная к годовому показателю частота тяжелых обострений БА, ставших причиной госпитализации/вызова скорой помощи.

Результаты исследования показали статистически значимое преимущество дупилумаба в обеих дозах перед плацебо в снижении частоты тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА (рис. 1).

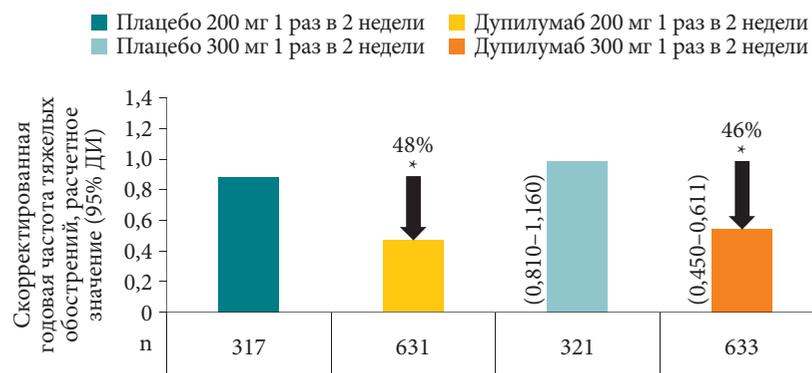
Дупилумаб в дозе 200 мг снижал частоту тяжелых обострений БА на 48%, а в дозе 300 мг – на 46% по сравнению с плацебо в группе пациентов, получивших не менее одной дозы препарата (популяция intention-to-treat (ИТТ), в которую включались пациенты независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления).

Предварительно запланированный субанализ по оценке эффективности дупилумаба при различном уровне эозинофилии показал выраженное преимущество дупилумаба перед плацебо у пациентов с разным уровнем эозинофилов (рис. 2). У пациентов с исходным уровнем эозинофилов 300 кл/мкл дупилумаб в дозе 200 мг снижал частоту тяжелых обострений на 66%, а в дозе 300 мг – на 67% по сравнению с плацебо. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов 150 кл/мкл и выше данный показатель составил 56 и 60% соответственно¹⁸.

Дупилумаб продемонстрировал преимущество перед плацебо и по динамике $ОФВ_1$ (рис. 3).

Эффект дупилумаба в улучшении функции дыхания был быстрым и стабильным на протяжении всего периода терапии (52 недели) в популяции ИТТ независимо от уровня биомаркеров Т2-воспаления.

Предварительно запланированный субанализ показал более выраженный эффект на фоне терапии дупилумабом по сравнению с плацебо у пациентов с исходным уровнем эозинофилов 300 кл/мкл: прирост преБД $ОФВ_1$ к 12-й неделе лечения составил 210 и 240 мл соответствен-



* p < 0,001.

Рис. 1. Фаза III (QUEST): статистически значимое снижение частоты тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА на фоне применения дупилумаба

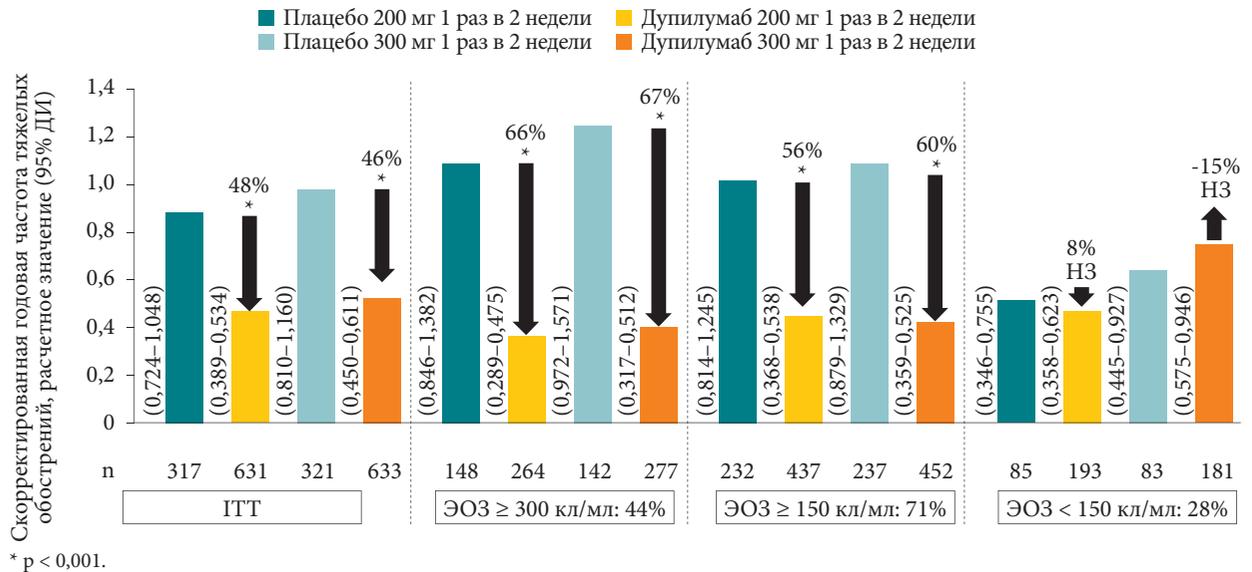
¹⁷ Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma // Adv. Ther. 2018. [Epub ahead of print]

¹⁸ Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.

Пульмонология

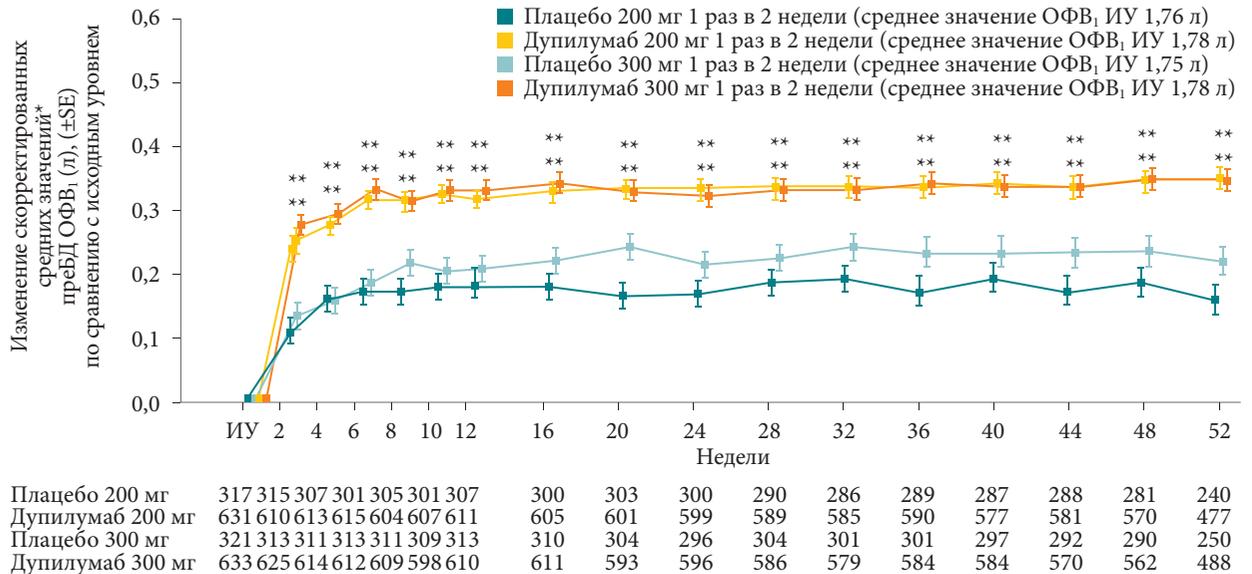


дульмаба



Примечание. ЭОЗ – эозинофилы. НЗ – отсутствие статистически значимых различий.

Рис. 2. Фаза III (QUEST): статистически значимое снижение частоты тяжелых обострений при разном уровне эозинофилов на фоне применения дупилумаба



* LS mean (least-squares mean) – скорректированное среднее значение («среднее средних значений»).

** p < 0,001.

Примечание. ИУ – исходный уровень.

Рис. 3. Фаза III (QUEST): быстрое, через две недели, и стойкое улучшение преБД ОФВ₁ при использовании дупилумаба в течение 52 недель

но. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов >150 мк/мкл аналогичные показатели по сравнению с группой плацебо достигли 170 и 150 мл соответственно. У пациентов с уровнем эозинофилов < 150 кл/мкл до-

стоверной разницы между группами активной терапии и плацебо не зарегистрировано. Дупилумаб статистически значительно улучшал контроль БА по опроснику ACQ-5 к 24-й неделе

у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА. Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Общая частота любых нежелательных явлений в группах



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

дупилумаба и плацебо была схожей: 81% – в группах дупилумаба, 83–84% – в группах плацебо. Дупилумаб в обеих дозировках чаще, чем плацебо, вызывал реакцию в месте введения – 17 против 8%. Как правило, реакция отмечалась при первом введении препарата с последующей регрессией и не требовала прекращения терапии. Резюмируя сказанное, профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что тяжелая БА фенотипически ге-

терогенна и в ее основе лежат по крайней мере два эндотипа – с доминированием Т2-воспаления и отсутствием значимого Т2-воспаления. В формировании Т2-воспаления участвуют разные цитокины, из которых наиболее значимы ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Дупилумаб – полностью человеческое моноклональное IgG4-антитело, уменьшающее каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками. В исследовании фазы III Liberty Asthma

QUEST, включавшем подростков старше 12 лет и взрослых, дупилумаб улучшал исходы БА по всем ключевым доменам в общей популяции пациентов, способствуя статистически и клинически значимому снижению годовой частоты тяжелых обострений, улучшению функции легких, качества жизни и контроля БА. Кроме того, у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА отмечалась хорошая переносимость дупилумаба.

Гормонозависимая бронхиальная астма. Новые опции для достижения стероид-спарринг-эффекта

Гормонозависимая БА – это астма тяжелого течения, контроль которой достигается на фоне поддерживающей терапии пероральными ГКС¹⁹. Заведующий кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ рассказал о ведении пациентов с гормонозависимой БА, а также об эффективности и безопасности анти-ИЛ-4/13 моноклонального антитела.

Число больных БА, принимающих системные ГКС, остается высоким. Так, в США системные ГКС получают 11–38% пациентов с тяжелой астмой, в Европе – 16–58%^{20, 21}. По данным отечественного исследования, из 119 пациентов с тяжелой астмой 13% имеют гормонозависимую астму и получают системные ГКС в качестве поддерживающего лечения²².

Как известно, длительный прием системных ГКС опасен развитием побочных эффектов, таких как ос-

теопороз и переломы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, миопатия, инфекции, пептические язвы, расстройства сна, диспноэ, депрессия и апатия, катаракта и глаукома. Не случайно сегодня особый интерес специалистов вызывает дупилумаб как средство совершенствования лечения тяжелой астмы.

Профессор А.В. Емельянов представил результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III Liberty Asthma VENTURE, в котором приняли участие специалисты из 16 стран, в том числе сотрудники кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова²³. В исследование после так называемой фазы оптимизации пероральных ГКС были включены 210 больных гормонозависимой астмой. Пациенты были разделены на две группы – группу дупилумаба 300 мг один раз в две недели и группу плацебо 300 мг один раз в две недели.



Профессор, д.м.н.
А.В. Емельянов

Основные критерии включения:

- ✓ регулярное лечение системными пероральными ГКС 5–30 мг/сут последние шесть месяцев;
- ✓ использование ИГКС в высокой дозе + до двух препаратов базисной терапии;
- ✓ преБД ОФВ₁ ≤ 80% прогнозируемого значения для взрослых;
- ✓ степень обратимости ОФВ₁ ≥ 12%.

Пациенты включались в исследование независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления.

Первичной конечной точкой считалось процентное снижение дозы пероральных ГКС (от исходного уровня до 24-й недели) при одно-

¹⁹ Bel E.H. Severe asthma // *Breath*. 2006. Vol. 3. № 2. P. 129–139.

²⁰ Broder M.S., Raimundo K., Ngai K.M. et al. Cost and health care utilization in patients with asthma and high oral corticosteroid use // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2017. Vol. 118. № 5. P. 638–639.

²¹ Shaw D.E., Sousa A.R., Fowler S.J. et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort // *Eur. Respir. J*. 2015. Vol. 46. № 5. P. 1308–1321.

²² Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87. № 12. С. 26–31.

²³ Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N. Engl. J. Med*. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2475–2485.



дупилумаб

временном поддержании контроля астмы.

Ключевые вторичные конечные точки:

- ✓ процент пациентов, достигших снижения дозы пероральных ГКС на 50% по сравнению с исходным уровнем при одновременном поддержании контроля бронхиальной астмы;
- ✓ процент пациентов, достигших снижения дозы до < 5 мг/сут при одновременном поддержании контроля БА;
- ✓ процент пациентов, не нуждавшихся в приеме пероральных ГКС при одновременном поддержании контроля астмы;
- ✓ количество тяжелых обострений БА за год;
- ✓ абсолютное изменение преБД ОФВ₁ по сравнению с исходным значением;
- ✓ динамика оценки по опроснику ACQ-5 (от исходного уровня до 24-й недели).

В исследовании участвовали взрослые пациенты (средний возраст – 51 год) с тяжелой формой

стероид-зависимой астмы: средний возраст возникновения БА – 31 год, среднее значение преБД ОФВ₁ – 52%. Участники исследования в среднем имели двухлетний опыт применения пероральных ГКС, оптимизированная средняя суточная доза которых на исходном уровне составляла 10–12 мг. Согласно полученным данным, дупилумаб статистически значимо снижал дозу пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе лечения в общей популяции (рис. 4).

При использовании дупилумаба потребность в пероральных ГКС сокращалась на 70,1% (в группе плацебо – на 41,9%; среднее значение; медиана составила 100 и 50% соответственно)²³.

Дупилумаб статистически значимо влиял на достижение вторичных конечных точек по сравнению с плацебо. В группе дупилумаба 80% пациентов достигли снижения дозы пероральных ГКС на ≥ 50%, у 69% пациентов доза пероральных ГКС была уменьшена до 5 мг/сут, 48% пациентов более

не нуждались в этих препаратах. В группе плацебо аналогичные показатели составили 50, 33 и 25% соответственно (рис. 5)²³.

Существенное снижение потребности в пероральных ГКС в группе дупилумаба отмечалось при разном исходном уровне эозинофилов. Так, при исходном уровне ≥ 300 кл/мкл в группе дупилумаба подобное снижение составило 79,5%, в группе плацебо – 42,7%. При исходном уровне ≥ 150 кл/мкл данные показатели составили 75,9 и 46,5% соответственно, а при исходном уровне эозинофилов < 150 кл/мкл – 63,8 и 36,9% соответственно²³.

Через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы наблюдались на 59% реже, чем в группе плацебо. Кроме того, в группе дупилумаба отмечалось статистически значимое улучшение функции легких²³.

Переносимость дупилумаба была хорошей. Общее количество любых нежелательных явлений в группе дупилумаба было сопоставимо с таковым в группе пла-

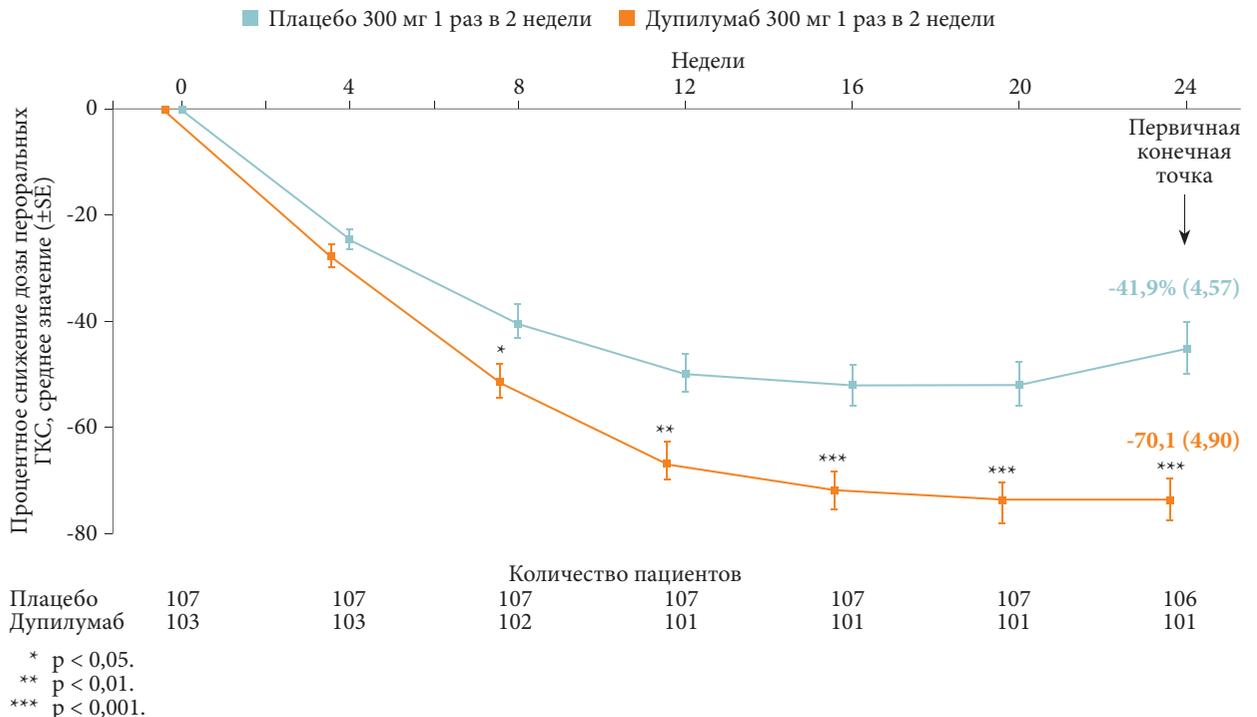


Рис. 4. Исследование стероид-сберегающего эффекта (VENTURE): статистически значимое снижение потребности в пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе в общей популяции на фоне применения дупилумаба

- АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА
- ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА
- ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА
- СМЕШАННАЯ АСТМА

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³
Дупиксент® 
 (дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹



СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

 **до 81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ>300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА ПГКС

 **у 48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

 **до 480 мл**

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ЭОЗ>300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

Реклама

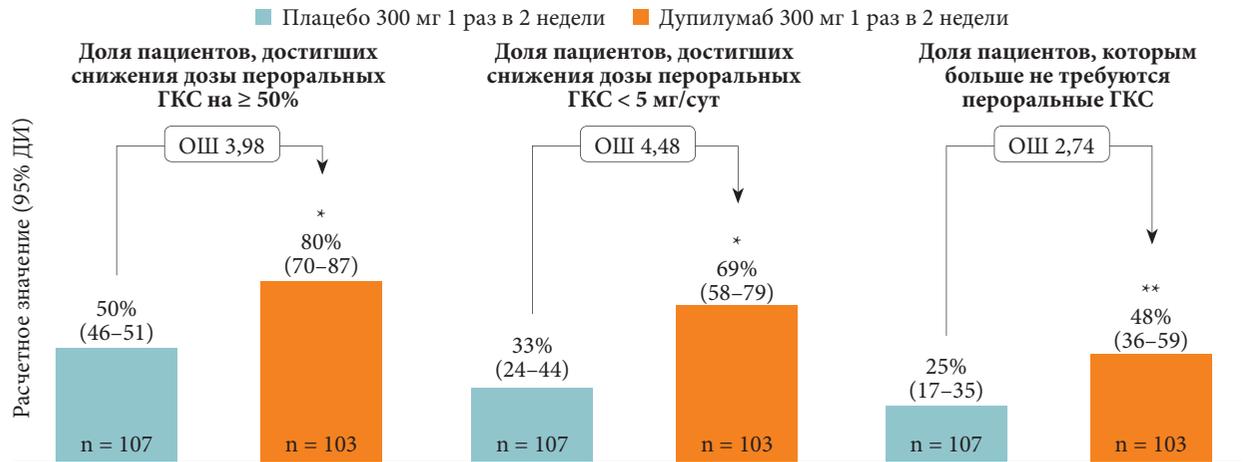
ЭОЗ – эозинофилы; кл/мкл – клеток в микролитре; к2н – каждые 2 недели; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
 * Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al, Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были аризмия, отек и зуд в месте инъекции.



* p < 0,001.

** p < 0,01.

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Рис. 5. Исследование стероид-сберегающего (steroid-sparing) эффекта (VENTURE): статистически значимое влияние дупилумаба на вторичные конечные точки – снижение использования пероральных ГКС

цебо (62 против 64%). Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов, получавших дупилумаб, было транзиторное повышение уровня эозинофилов периферической крови (14 против 1%), которое не имело клинического значения, и реакции в месте инъекции (9 против 4%).

Важный момент: в исследовании стероид-сберегающего эффекта Liberty Asthma VENTURE включали пациентов с тяжелой стероид-зависимой БА на основании клинических критериев, то есть без отбора по исходному уровню биомаркеров, характерных для воспаления 2-го типа. На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- дупилумаб значительно сокращает потребность в пероральных ГКС, одновременно снижая количество тяжелых обострений БА и улучшая функцию легких;
- препарат эффективен у пациентов с гормонозависимой БА независимо от исходного уровня эозинофилов крови или FeNO. Наиболее выраженные результаты имеют место при высоких значениях любого из этих биомаркеров;
- дупилумаб хорошо переносится пациентами.

Завершая выступление, профессор А.В. Емельянов отметил, что гормонозависимая астма – тяжелое заболевание. При длительном использовании системных ГКС часто наблюдаются серьезные побочные

эффекты. Однако биологическая терапия, в частности с использованием дупилумаба, позволяет добиться снижения дозы или полной отмены системных ГКС без ухудшения течения БА у значительной части пациентов.

Заключение

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, которое подразделяется на два эндотипа – Т2-астма и не-Т2-астма. У пациентов с тяжелой Т2-астмой, несмотря на применение базисной терапии, сохраняется активное Т2-воспаление. В связи с этим особый интерес представляет ингибирование эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих центральную роль в развитии воспаления 2-го типа, с помощью дупилумаба. Дупилумаб продемонстрировал эффективность в лечении тяжелой астмы в многоцентровых клинических исследованиях фазы III Liberty Asthma QUEST и Liberty Asthma VENTURE. В исследовании QUEST в результате применения дупилумаба улучшались исходные БА по всем ключевым доменам в общей популяции пациентов, снижалась годовая частота тяжелых обострений на 46–48% у па-

циентов с неконтролируемой персистирующей БА по сравнению с плацебо, статистически и клинически значимо улучшалась функция легких как у больных с уровнем эозинофилов от 150 кл/мкл, так и особенно выражено у больных с исходно высоким уровнем эозинофилов, а также улучшался контроль БА и повышалось качество жизни.

Результаты исследования VENTURE, посвященного оценке эффективности дупилумаба у больных гормонозависимой тяжелой астмой, показали, что дупилумаб статистически значимо (на 70%) снижает потребность в пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе в общей популяции, уменьшает количество тяжелых обострений БА на 59% и улучшает функцию легких. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности. ☺



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

19–21 ноября 2019 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
- ГБУЗ ДГП №133 ДЗМ
- ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ»

Основные темы научной программы

- Вскармливание детей раннего возраста. Прикорм. Индивидуальный подход. Лечебное питание при острых и хронических соматических заболеваниях
- Вакцинопрофилактика в педиатрии
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Школа по детской гастроэнтерологии
- Метаболический синдром у детей на современном этапе
- Сахарный диабет у детей
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей. Рахит. Рахитоподобные заболевания
- ЛОР-патология в практике врача-педиатра
- Соматическое здоровье ребенка
- Актуальные проблемы хирургии и урологии детского возраста
- Неонатальная кардиология. Скрининг врожденных пороков сердца
- Ультразвуковая диагностика в педиатрии и в детской кардиологии
- Сердечно-сосудистые заболевания у детей
- Артериальная гипертензия у детей
- Роль педиатра в ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Нарушение микробиоценоза, роль пребиотиков и пробиотиков в их коррекции
- Рациональная антибиотикотерапия. Антибиотикорезистентность
- Инфекции мочевой системы у детей. Расстройства мочеиспускания у детей
- Нефротический синдром у детей
- Инфекционная патология в педиатрической практике
- Респираторные инфекции и группа часто болеющих детей
- Корь и ее осложнения у детей
- Современные проблемы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Ранняя диагностика и профилактика. Диагностические аспекты
- Эпилепсия у детей
- Состояние здоровья детей, занимающихся спортом высоких достижений
- Актуальные вопросы детской хирургии и урологии
- Атопический дерматит и пищевая аллергия
- Нейрохирургическая помощь новорожденным
- Заболевания опорно-двигательного аппарата у детей
- Внезапная смерть у детей и подростков
- Ревматологические заболевания у детей. Современные возможности, лечения и реабилитации
- Непрерывное медицинское образование детских врачей
- Реабилитация в педиатрической практике
- Реабилитация и санаторно-курортное лечение детей
- Трехуровневая система оказания медицинской помощи детям и преемственность между различными этапами в системе Московского здравоохранения
- Информационное здравоохранение

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Место проведения:

Здание правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции

KST

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2
телефон/факс: +7 [495] 722-64-20, +7 [495] 518-26-70
электронная почта: info@kstinterforum.ru

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Александра Владимировна Мирошина
телефон: +7 [916] 9152714
электронная почта: MiroshinaAV@zdrav.mos.ru

Реклама

16+

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее
муколитическое средство
для лечения кашля

- Тройное действие:
муколитическое
антиоксидантное
противовоспалительное
- Детям с 2 лет¹
- Всего 1 пакетик в день²



ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций
верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей



ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие
муколитические препараты
с противовоспалительным
действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля:
изнутри³ и снаружи⁴
- Растительное происхождение активных
компонентов

¹ дозировка 200 мг

² дозировка 600 мг

³ сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года

⁴ средство для наружного применения на основе масел хвои сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции

