

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

56  
2013

пульмонология и  
оториноларингология № 4

## Клиническая эффективность

Инфекции нижних дыхательных путей:  
какой антибиотик выбрать

## Обзор

Средства доставки лекарственных препаратов  
при бронхолегочных заболеваниях

## Медицинский форум

Применение фторхинолонов  
в оториноларингологии

Борьба с окислительным стрессом при ХОБЛ  
как перспективный метод лечения

Анти-IgE-терапия у пациентов с трудно  
контролируемой бронхиальной астмой



# ДНИ УХА-2

26 февраля - 1 марта 2014

2 Всероссийская открытая конференция по проблемам уха

11 Семинар «Избранные вопросы  
практической отологии/отохирургии»

под руководством проф. С.Я. Косякова

4 Курс «Диссекции височной кости»

**Специальные гости:** проф. Франко Тралалзини (Италия), проф. Жак Маньян (Франция), проф. Эрвин Оффесьер (Бельгия), проф. Ульф Мерке (Швеция), проф. Арун Гадре (США)

Лекции \* ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ \* Демонстрационная диссекция \* Симпозиумы \*  
Школа врача амбулаторной, общей и семейной практики и многое другое...

**Круг вопросов:** Лечение отитов; Хирургия холестеатомы; Проблема головокружения, Ушной шум, Болезнь Меньера; Отосклероз, хирургия стремени; острая сенсоневральная тугоухость; Вопросы слухулучшающей имплантационной хирургии; Предупреждение осложнений; Диагностика заболеваний уха; Вопросы детской отологии; Роль медикаментозной терапии в лечении заболеваний уха и др...

Информация и  
электронная регистрация на  
[www.nicko.ru](http://www.nicko.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 56/2013.  
Пульмонология  
и оториноларингология. № 4

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия:**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

**«Пульмонология и оториноларингология»:**

А.А. ВИЗЕЛЬ

В.В. ВИШНЯКОВ

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Н.М. НЕНАШЕВА

М.А. ПАНЯКИНА

Е.В. ПЕРЕДКОВА

В.И. ПОПАДЮК

Е.Ю. РАДЦИГ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А. КАРПЕНКО (pulmomed@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eftj.ru](http://www.eftj.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

# Содержание

## Люди. События. Даты

XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания 4

## Клиническая эффективность

А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ, Э.Д. ГИЗАТУЛЛИНА  
Выбор антибиотика при инфекциях нижних дыхательных путей 8

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ  
Новые подходы к ведению больных ХОБЛ 14

## Обзор

С.Н. АВДЕЕВ  
Преимущества дозированного порошкового ингалятора Изихейлер 22

## Медицинский форум

*II Петербургский форум оториноларингологов России*  
*Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»*  
Ингавирин, Зитролид и Флорацид в лечении больных  
с воспалительными заболеваниями респираторного тракта 30

*XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания*  
*Сателлитный симпозиум компании «Замбон»*  
За пределами показателей FEV<sub>1</sub>. Новые механизмы  
и клинические результаты доказательной базы ХОБЛ 40

*Сателлитный симпозиум компании «Новартис»*  
Омализумаб: инновационный подход к терапии  
трудно контролируемой бронхиальной астмы 48

ISSN 2307-3586

**Editor-in-chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

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

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

**Editorial Council**

**for Pulmonology & Otorinolaryngology**

N.P. KNYAZHESKAYA,

N.M. NENASHEVA,

M.A. PANYAKINA,

Ye.V. PEREDKOVA,

V.I. POPADYUK,

Ye.Yu. RADTSIG,

V.V. VISHNYAKOV,

A.A. VIZEL

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN

**Advertising manager**

A. KARPENKO,

pulmomed@webmed.ru

**Managing editor**

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

# Contents

## People. The events. Date

XXIII National Congress on Respiratory Diseases 4

## Clinical efficacy

A.A. VIZEL, I.Yu. VIZEL, E.D. GIZATULLINA  
Selecting antibiotics under infections of the lower respiratory tract 8

A.I. SINOPALNIKOV, A.G. ROMANOVSKIKH  
Novel approaches to COPD management 14

## Review

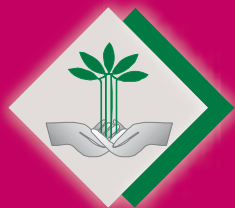
S.N. AVDEYEV  
Advantages of using Easyhaler, a device-metered dry powder inhaler 22

## Medical forum

*II Saint Petersburg Forum of Otorhinolaryngologists of Russia  
Satellite Symposium sponsored by 'Valenta Pharm'*  
Ingavirin, Zitrolid and Floracid in the treatment  
of inflammatory respiratory tract diseases 30

*XXIII National Congress on Respiratory Diseases  
Satellite Symposium sponsored by 'Zambon'*  
Beyond the FEV<sub>1</sub>. New evidence-based mechanisms and clinical data on COPD 40

*Satellite Symposium sponsored by 'Novartis'*  
Omalizumab: innovative approach to difficult-to-control asthma 48



# XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

**В рамках конгресса проходит** выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

**К конгрессу готовится** *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

## КОНТАКТЫ:

**Тел./факс:** (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

**Тел.:** (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

**E-mail:** [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

**Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

**Адрес для переписки:** 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



# XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

*Первый Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания состоялся в 1990 г. в Киеве. С тех пор прошло уже 23 года, но традиция не только не нарушается, а напротив, приобретает все большую популярность. Местом проведения XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания стала столица Татарстана Казань. Конгресс состоялся 22–25 октября 2013 г. Два пленарных заседания, более 80 научных симпозиумов, 20 лекций для практикующих врачей, мастер-классы, школы для практикующих врачей по 7 специальностям, круглые столы, клинические разборы с использованием интерактивных технологий, встречи с экспертами... Это далеко не полный перечень мероприятий, вошедших в программу конгресса.*

Сопредседателями XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания стали Министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова, академик РАМН А.Г. Чучалин, Министр здравоохранения Республики Татарстан А.Ю. Вафин. В оргкомитет вошли все национальные лидеры в области пульмонологии, а также ректор Казанского государственного медицинского университета профессор А.С. Созинов и ректор Казанской государственной медицинской академии профессор

К.Ш. Зыятдинов. Президентом конгресса стала профессор В.А. Невзорова (Владивосток), вице-президентом – профессор А.А. Визель (Казань), председателем программного комитета – профессор Р.С. Фассахов (Казань). В работе респираторного форума участвовало более 2100 врачей и ученых. Гостиничный торгово-развлекательный комплекс «Корстон» распахнул свои двери для пульмонологов, торакальных хирургов, аллергологов, иммунологов, фтизиатров, онкологов, проф-

патологов, педиатров из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Екатеринбурга, Новосибирска, Волгограда, Хабаровска, Якутска, Владивостока и других городов России, а также ученых США, ЮАР, Дании, Австрии, Швейцарии, Эстонии, Казахстана. Сервис-агентом конгресса стала компания «Сафари-клуб», которая проводит мероприятия пульмонологов и аллергологов России уже на протяжении 6 лет. Около 800 участников конгресса полностью оплатили регистрационные взносы и получили портфели с тезисами конгресса,



## Здравоохранение сегодня

остальные 1300 участников были вольными слушателями.

Особое значение для врачей имеют образовательные школы, которые по традиции проводятся в первый день конгресса. Школу по диагностике и лечению пневмонии провели профессор А.И. Синопальников (Москва) и Р.С. Козлов (Смоленск) – авторы согласительных рекомендаций по данной нозологии. Вопросы лучевой и дифференциальной диагностики рассмотрели главный специалист-эксперт профессор И.Е. Тюрин (Москва) и профессор И.Э. Степанян (Москва). Школы по проблемам туберкулеза провели академик А.Г. Чучалин (Москва), главные специалисты-эксперты Минздрава России профессора И.А. Васильева и В.А. Аксенова. Интерстициальные и гранулематозные болезни осветили профессор И.Э. Степанян, М.М. Илькович (Санкт-Петербург) и А.А. Визель. Обучением педиатров занималась профессор Н.А. Геппе (Москва). Об особенностях диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рассказали профессора С.И. Овчаренко (Москва) и И.В. Лещенко (Екатеринбург). Проблему ХОБЛ применительно к повседневной клинической практике изложили профессора из Москвы С.Н. Авдеев, А.С. Белевский, В.В. Архипов. Вопросы аллергологии, клинической иммунологии и вакцинопрофилактики активно обсуждали профессор Р.С. Фассахов, Н.Г. Астафьева (Саратов), М.П. Костинов (Москва), А.В. Жестков (Самара), Г.Л. Игнатова (Челябинск). Школы по онкологии (А.В. Черниченко) и клинической физиологии (З.Р. Айсанов, Ю.М. Перельман) вызвали особый интерес слушателей. Отечественные разработки и последние достижения российских ученых в лечении заболеваний органов дыхания представили академик А.Г. Чучалин и профессор Ю.Т. Калинин.

Традиционно в рамках конгресса состоялись симпозиумы и школы



*Профессор М.М. Илькович*

с междисциплинарным подходом к обсуждению поставленных задач, такие как «Эндокринные нарушения при ХОБЛ и бронхиальной астме» под руководством профессоров из Санкт-Петербурга В.И. Трофимова и Н.Л. Шапоровой. Тему медицинской этики на симпозиуме затронули академик А.Г. Чучалин и профессор М.Э. Гурылева (Казань). Лекцию по вирусологии прочитал академик Д.К. Львов (Москва), по антимикробной терапии – профессор Р.С. Козлов. Большой пульмонологический обход провели президент конгресса профессор В.А. Невзорова, профессор Ю.Э. Степанян и профессор С.Е. Борисов (Москва).

Важной составляющей конгресса стало международное сотрудничество. Участники конгресса встретились с учеными из США (штаты Вирджиния, Цинциннати), Германии, ЮАР, Дании, представителем Всемирной организации здравоохранения (Женева) Н.Г. Халтаевым, представителями Эстонии и Казахстана, лидерами Евро-Азиатского респираторного общества (профессор Т.М. Сооронбаев). Состоялась встреча с национальным делегатом в Европейском респираторном обществе (ERS) от России профессором Р.С. Фассаховым.

Во время конгресса врачи и ученые смогли вступить в Европейское и Российское респираторные общества и подтвердить свое членство в них.



*Академик РАМН А.Г. Чучалин*

Впервые в рамках российских национальных конгрессов по болезням органов дыхания состоялся симпозиум, посвященный проблемам пенитенциарной респираторной медицины в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) России. Симпозиум возглавил профессор В.Ю. Мишин, член Общественного совета ФСИН России, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. По его словам, подготовлено свыше 600 врачей этой системы, что позволило существенно повысить эффективность диагностики и индивидуального лечения туберкулеза и других заболеваний респираторной системы по единым подходам персонифицированной и индивидуализированной медицины.

М.И. Тимерзянов, начальник медицинской службы ГУФСИН Республики Татарстан, подробно остановился на вопросах оказания медицинской помощи при респираторных заболеваниях в системе ГУФСИН Татарстана. В ходе обсуждения этих вопросов клиническим опытом ведения больных с различными заболеваниями легких в пенитенциарных лечебных учреждениях поделились врачи медицинской службы ГУФСИН Республики Татарстан.

В ходе симпозиумов и круглых столов участники конгресса обсуждали вопросы современной те-

пульмонология



## Здравоохранение сегодня

пульмонология

рапии бронхообструктивного синдрома. Профессора С.Н. Авдеев, С.И. Овчаренко, А.С. Белевский, А.А. Визель, В.В. Архипов, И.В. Лещенко в своих докладах дали всестороннюю сравнительную оценку молекул, недавно вошедших в практическую медицину, и средств доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути. Все выступавшие отмечали значимость индивидуального подбора препаратов и доз, обучения пациента и сотрудничества между врачом и пациентом во время лечения. Эксперт в области интерстициальных заболеваний органов дыхания профессор М.М. Илькович стал председателем двух симпозиумов по саркоидозу. На них выступали опытные «саркоидологи» профессор С.Е. Борисов, профессор В.В. Романов, к.м.н. О.П. Баранова. Молодые ученые И.В. Сивокосов (Москва), Д.В. Петров (Омск), И.Ю. Визель (Казань) доложили результаты собственных исследований. К сожалению, выступление эксперта из Санкт-Петербурга профессора М.М. Ильковича – автора ключевых отечественных руководств по интерстициальным поражениям легких смогли услышать не все. Зал не вместил всех желающих. Работы М.М. Ильковича по лейомиоматозу хорошо известны в России и за рубежом. И в этот раз он совместно с профессором Ф. МакКормаком из США провел симпозиум по лейомиоматозу. Оксидативный стресс и проблемы антиоксидантной терапии обсуждали профессор С.К. Соодаева (Москва) и У.Р. Фархутдинова (Уфа). На симпозиуме под председательством профессора В.Г. Алексева, д.м.н. Ю.В. Марченкова и профессора Я.Н. Шойхета (Барнаул) была проанализирована проблема организации помощи при легочных кровотечениях. На симпозиуме под руководством профессоров Н.И. Капранова и Е.И. Кондратьевой обсуждали вопросы диагностики и лечения муковисцидоза у детей и взрослых.

Профессора Г.М. Сахарова (Москва) и О.М. Титова (Санкт-Петербург) совместно с финскими коллегами обозначили современные проблемы, связанные с табакокурением, и способы их решения. Тему спортивной медицины затронули академик А.Г. Чучалин, профессор З.Р. Айсанов (Москва) и к.м.н. Л.В. Шогенова (Москва). Особый интерес вызвал мастер-класс по диагностике и тактике ведения тромбоемболии легочной артерии высокого риска летального исхода, проведенный профессором В.А. Невзоровой и доцентом М.Ф. Киняйкиным (Владивосток). В последний день конгресса состоялись симпозиумы, основной темой которых стало состояние респираторной медицины в регионах России. В роли модераторов этих симпозиумов выступили профессор Л.Г. Манаков (Благовещенск), Т.И. Мартыненко (Барнаул), В.А. Невзорова, И.В. Демко (Красноярск), Г.Л. Игнатов (Челябинск), И.В. Лещенко. Респираторную медицину Республики Татарстан обсудили на симпозиуме, на котором сопредседателями были профессор А.А. Визель, Р.Ф. Фассахов и Р.Ф. Хамитов. По инициативе академика А.Г. Чучалина и профессора В.А. Невзоровой был организован симпозиум «Респираторная медицина: взгляд науки и практики». Особый интерес вызвали доклады профессоров А.Л. Ханина, М.Л. Каракиной, Т.В. Смелой. Актуальность этих докладов отметил на закрытии конгресса в заключительной речи академик А.Г. Чучалин. В рамках конгресса был проведен конкурс молодых ученых, а также состоялась сессия молодых ученых Российского респираторного общества (модераторы: профессор Р.С. Фассахов, А.С. Белевский, А.Л. Черняев (Москва), Н.Л. Шапорова (Санкт-Петербург), В.А. Невзорова). Первая премия в конкурсе молодых ученых присуждена Я.К. Галецкайте

(научные руководители: профессор С.И. Овчаренко и Б.А. Волель), представившей результаты клинико-эпидемиологического исследования «Психические расстройства и их предикторы у больных ХОБЛ». Лауреатом сессии молодых ученых единогласно признана Е.А. Рожнова (Владивосток), выступившая с докладом «Особенности проявлений синдрома ночного апноэ у пациентов с ХОБЛ». Поддержанные спонсорами индустриальные симпозиумы, на которых были представлены отечественные и зарубежные препараты, применяемые в терапии ХОБЛ, бронхиальной астмы, пневмонии, муковисцидоза, были проведены в строгом соответствии с современными требованиями: все докладчики декларировали «конфликт интересов». В дни конгресса в фойе прошла выставка новых медицинских технологий, препаратов и медицинского оборудования. Следует отметить увеличение присутствия отечественных производителей антибиотиков, противовирусных и ингаляционных средств, диагностической техники. На закрытии конгресса выступили Министр здравоохранения Республики Татарстан А.Ю. Вафин, академик РАМН А.Г. Чучалин, президент конгресса В.А. Невзорова. По окончании мероприятия в Министерстве здравоохранения Татарстана состоялась встреча главного терапевта России А.Г. Чучалина с членами коллегии и руководителями ведущих лечебно-профилактических учреждений республики. Место проведения XXIV конгресса уже определено. Конгресс состоится в Москве. Его президентом избран профессор А.И. Синопальников (Москва), а вице-президентом – профессор, член-корреспондент РАМН В.П. Колосов (Благовещенск). ☺

Подготовили  
А.А. Визель, В.А. Невзорова,  
И.В. Лещенко, В.Ю. Мишин



# ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

**24-26 февраля 2014 г.**

**г. Москва**

Всероссийская научно-практическая конференция «Общество, государство и медицина для пожилых» и Специализированная школа повышения квалификации врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



**24-25 марта 2014 г.**

**г. Москва**

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



**7-8 апреля 2014 г.**

**г. Москва**

Всероссийская конференция с международным участием «Медицина для спорта – 2014»



**9 апреля 2014 г.**

**г. Москва**

IV Научно-практическая конференция «Реабилитация при патологии опорно-двигательного аппарата»

**22 мая 2014 г.**

**г. Бонн, Германия**

Третий Российско-Германский медицинский форум



**25-26 сентября 2014 г.**

**г. Москва**

XII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»

**24-25 ноября 2014 г.**

**г. Москва**

II Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»



**Ноябрь 2014 г.**

**г. Москва**

Специализированная школа повышения квалификации врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»

**Декабрь 2014 г.**

**г. Москва**

Международный медико-технический форум «Медицинские изделия – 2014»



**Декабрь 2014 г.**

**г. Москва**

Третий Российский медицинский инвестиционный форум





Казанский  
государственный  
медицинский  
университет

# Выбор антибиотика при инфекциях нижних дыхательных путей

А.А. Визель, И.Ю. Визель, Э.Д. Гизатуллина

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, lordara@inbox.ru

*В статье проанализированы современные документы, регулирующие антибактериальную терапию респираторных инфекций в России, представлена динамика назначения антимикробных средств при лечении пневмонии и рассмотрены два класса антибиотиков – макролиды и фторхинолоны. Статья призвана помочь практикующим врачам понять логику современной терапии инфекций нижних дыхательных путей.*

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, инфекции нижних дыхательных путей, азитромицин

По антибактериальной терапии написаны монографии, изданы руководства и стандарты, во многих странах ведется мониторинг частоты применения антибактериальных средств и чувствительности к ним. Между тем приверженность существующим рекомендациям далека от повсеместной. Об этом свидетельствуют публикации последних лет. Сотрудники медицинского центра университета Утрехта

(Нидерланды), изучавшие применение ступенчатой терапии в лечении внебольничной пневмонии (ВП), отметили, что перевод на пероральные антибиотики был возможен у 68 (46%) из 149 больных на третий день лечения, но у 27 из них (40%) осуществлен не был. Преградами для врачей к ранней ступенчатой терапии у клинически стабильных больных послужили:

✓ заблуждения (26 (55%) из 47 врачей);

✓ практические соображения (13 (28%) из 47);

✓ организационные факторы (8 (17%) из 47).

Поразительно, что 91 (94%) из 97 опрошенных врачей не были осведомлены о последних руководствах [1].

В шести госпиталях США в 2005–2007 гг. оценивали влияние рекомендаций по назначению антибиотиков на выживание больных, длительность пребывания в стационаре и общую стоимость госпитализации. Правильным назначением считали монотерапию левофлоксацином – 750 или 1000 мг цефтриаксона в сочетании с 500 мг азитромицина 1 раз в день. Из 792 пациентов 505 (64%) получали рекомендованные антибиотики, а 267 (36%) – нерекондованные. Рекомендованные антибиотики сокращали пребывание в стационаре и общую стоимость затрат госпиталя на пациента [2].

Как показали результаты аудита лечения ВП в территориальном госпитале Омана, из 17 различ-



ных антибактериальных режимов терапии, назначенных врачами, 67% соответствовали стандартам терапии. Данных о вакцинации от гриппа или пневмококка получено не было. Клиническое кодирование диагноза ВП оказалось слабым. Очень низкой была приверженность объективной диагностике тяжести ВП и обеспечению превентивных мер до выписки из госпиталя [3]. Возможно, именно поэтому, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения на 2008 г., инфекции нижних дыхательных путей занимают 3-е место в общей структуре причин смертности в мире [4].

Лечение ВП в России определено согласительными рекомендациями, разработанными экспертами Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [5]. В этих рекомендациях обобщен мировой и отечественный опыт лечения ВП, приведены веские доказательства в пользу препаратов выбора для каждой подгруппы больных. Следуя этим рекомендациям, врач не допустит ошибку при выборе этиотропной терапии.

При нетяжелой ВП пациентам без сопутствующих заболеваний, не принимавшим за последние три месяца антимикробные препараты более двух дней, эксперты рекомендуют амоксициллин или макролид внутрь. Данный эмпирический выбор основан на том, что наиболее вероятными возбудителями являются пневмококк, хламидии, микоплазмы и гемофильные палочки. Относительно низкая вероятность значимости патогенов, вырабатывающих бета-лактамазы, объясняет отсутствие в этом списке ингибитор-защищенных бета-лактамов. При нетяжелой ВП пациентам, имеющим сопутствующие заболевания и/или принимавшим за последние три месяца антимикробные средства не менее двух дней, рекомендована тера-

пия, воздействующая на более широкий спектр патогенов. Из бета-лактамов назначают амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам. Макролиды применяются в качестве второго антибиотика в тех случаях, когда высока вероятность внутриклеточных патогенов. Предпочтение отдается новым макролидам – азитро- и кларитромицину. Альтернативой является монотерапия фторхинолоном, обладающим антипневмококковой активностью (лево-, мокс- или гемифлоксацин).

Что касается способа применения препаратов, многие (обычно сельские жители) считают единственным верным инъекционный путь введения. По мнению российских экспертов, доказанных преимуществ у парентеральных антибиотиков перед пероральными нет. Однако для улучшения комплаентности допустимо применение внутримышечного введения цефтриаксона или бензилпенициллина прокаином. При этом макролид может быть вторым препаратом, назначенным внутрь.

Антибактериальная терапия госпитализированных больных наиболее интенсивна, поскольку состояние пациентов, находящихся в стационаре, более тяжелое.

Во многих странах используются специальные шкалы, позволяющие на основании объективных и лабораторных данных выделять степени тяжести и показания к госпитализации. В России их внедрение пока не получило широкого распространения.

Начинать антимикробную терапию следует сразу после постановки диагноза ВП. Чем раньше начата рациональная терапия, тем лучше прогноз заболевания. Путь введения антибиотиков определяется как исходной тяжестью ВП, так и успехом от своевременного назначенных препаратов. При нетяжелом течении как в амбулаторных условиях, так и в стационаре допустимо применение пероральных форм антибиотиков. Начатая парентеральная

При нетяжелой внебольничной пневмонии пациентам без сопутствующих заболеваний, не принимавшим за последние три месяца антимикробные препараты более двух дней, эксперты рекомендуют амоксициллин или макролид внутрь.

терапия может быть заменена на пероральную при стабилизации состояния и явной положительной динамике. Европейские эксперты отмечали, что точное время перехода на пероральный прием антибиотиков установить невозможно. Этот вопрос врач решает исходя из того, насколько улучшилось состояние больного. Кроме того, если после перевода больного на пероральный прием антимикробных препаратов состояние улучшается, лечение можно продолжить в амбулаторных условиях [6].

Интересно, что эксперты Европейского респираторного общества с 1998 г. в качестве стартовой терапии ВП рекомендуют аминопенициллины [7], тогда как в США предпочтение отдается макролидам, в частности азитромицину [8]. Фактически частота применения этих групп препаратов в Старом и Новом Свете одинакова. При аллергии на бета-лактамы или при их применении в течение трех последних месяцев предпочтение отдается макролидам. При их использовании пациентом или членами его семьи в течение трех последних месяцев либо непереносимости препаратов рекомендуют аминопенициллины. Если использовались обе группы этих препаратов, альтернативой являются респираторные фторхинолоны. Подчеркнем, что перестановки происходят внутри трех групп препаратов – неантисинегнойные бета-лактамы, новые макролиды, респираторные фторхинолоны.



При лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рекомендованы те же группы препаратов, но отдельно выделено обострение с высоким риском синегнойной инфекции. Тогда целесообразно применять антисинегнойные цефалоспорины, а из фторхинолонов – ципро- и левофлоксацин [9].

Чтобы принять рациональное решение в назначении антимикробной терапии, врач должен быть в курсе последних данных доказательной медицины. Необходимо отслеживать динамику реальной резистентности возбудителей. Если гентамицин не соответствует чувствительности большинства возбудителей ВП, то тетрациклины и сульфаниламиды утратили свою эффективность в процессе излишне широкого применения в клинической практике.

Отметим, что большинство схем лечения ВП предполагает применение разных классов бета-лактамов – от пенициллина и аминопенициллина при благоприятном течении болезни до эртапенема при тяжелом. Чтобы препараты этого класса оказывали антибактериальный эффект, патоген должен иметь клеточную стенку, содержащую так называемый пенциллин-связывающий белок. Если клеточная стенка несовершенна или отсутствует, препараты не действуют. Этим, в частности, объясняется применение других групп препаратов в качестве дополнения или альтернативы.

Большинство схем лечения внутрибольничной пневмонии предполагает применение разных классов бета-лактамов – от пенициллина и аминопенициллина при благоприятном течении болезни до эртапенема при тяжелом течении.

Остановимся на двух группах антибактериальных средств – макролидах и фторхинолонах. Они эффективны в отношении патогенов с дефицитом клеточной стенки, но их химическая природа и механизм действия различны.

Макролиды на 10 лет «младше» пенициллинов. Их история началась с эритромицина, то есть с 1952 г. В зависимости от сроков открытия и внедрения макролиды делят на «ранние» – эритромицин, олеандомицин, спирамицин и джозамицин и «новые» – азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин и мидекамицина ацетат, диритромицин. По химической структуре макролиды классифицируют следующим образом:

- ✓ 14-членные: природные – эритромицин и олеандомицин; полусинтетические – рокситромицин, кларитромицин, диритромицин, флуритромицин;
- ✓ 15-членные, или азалиды, – полусинтетический азитромицин;
- ✓ 16-членные: природные – мидекамицин, спирамицин, джозамицин, китасамицин; полусинтетические – мидекамицина ацетат.

Часто после одной дозы антибиотика отмечают два пика концентрации макролида в плазме крови. Иногда длительность второго пика выражена сильнее, чем первого. Этот феномен объясняется накоплением макролидов в желчи, которая выбрасывается одновременно при приеме пищи. Следовательно, величина и время появления второго пика зависят от приема пищи. Макролиды метаболизируются преимущественно в печени и поступают в кишечник с желчью, выводятся с калом. До 10% дозы большинства из них выводится через почки. Азитромицин (АЗМ) – один из макролидов, являющихся объектом постоянных исследований и совершенствования форм доставки. Он был синтезирован

в 1980 г. и стал первым представителем новой подгруппы макролидов – 15-членных азалидов. Его суммарная формула  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}H_2O$ , молекулярный вес – 785,0. Пероральная форма представляет собой азитромицина дигидрат. АЗМ создает в очаге воспаления высокие концентрации и оказывает бактерицидный эффект. АЗМ активен в отношении грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) – 0,5–1,0 мг/л), *Streptococcus piogenes* (МИК 0,03 мг/л), *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, стрептококков групп C, F, G, *S. viridans* (в том числе продуцирующих бета-лактамазу), грамотрицательных – энтерококков, *Escherichia coli* (МИК 0,78–2,0 мг/л), *Haemophilus influenzae* (0,25–1 мг/л), *Klebsiella pneumoniae* (2 мг/л), шигеллы, сальмонеллы, а также в отношении *Mycoplasma pneumoniae* (0,01 мг/л), *Chlamidia pneumoniae* (0,06 мг/л), *Legionella pneumophila* (0,12–2 мг/л), бактероидов, гонококков, трихомонад, хламидий, спирохет. АЗМ *in vitro* в 2–8 раз активнее эритромицина и в 8 раз сильнее кларитромицина против *H. influenzae* [10]. Он в 2–4 раза активнее эритромицина в отношении *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, в 8 раз – в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, в 10 раз – *Haemophilus ducreyi* [11]. Транспорт АЗМ в ткани обеспечивается полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Примерно 35% препарата метаболизируется в печени путем N- и O-деметилирования. Известно 10 метаболитов АЗМ. Ни один из них не проявляет антимикробной активности. Функция почек и цирроз печени мало влияют на время полувыведения АЗМ. После однократного приема период полувыведения составляет 11–14 часов. Однако при регулярном применении этот период равен периоду полувыведения из тканей – 2–4 дня. Последствие АЗМ сохраняется 5–7 суток. Более 50% препарата в неизмен-



ном виде выделяется с желчью, 4,5–6% с мочой в течение 72 часов [12].

Внутриклеточные концентрации в 10–100 раз превышают содержание препарата в плазме или сыворотке крови. АЗМ накапливается в макрофагах и фибробластах, внутриклеточная концентрация превышает внеклеточную в 30 раз (*in vitro*). *In vivo* препарат накапливается в воспаленных тканях. Концентрация АЗМ в тканях легкого в 20–100 раз превышает концентрацию в плазме крови, в клетках слизистой оболочки бронхов – в 30 раз, в бронхиальном секрете – в 2,5–5 раз [13]. Уровень безопасности АЗМ при беременности отнесен к категории В по классификации Федерального агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA).

Эффективность АЗМ при обострении ХОБЛ доказана достаточно давно. В многоцентровом исследовании, проведенном в Канаде в 1998 г. (258 врачей наблюдали 1687 пациентов), клиническая эффективность составила 94,3% (66,1% – излечение, 28,2% – улучшение). Только в 2,7% случаев потребовалась последующая альтернативная антибиотикотерапия [14]. Стратегия GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) рекомендует применение АЗМ при бактериальном обострении ХОБЛ легкого течения [9]. Последние работы свидетельствуют о рациональности низких доз АЗМ при ХОБЛ. Длительное применение макролидов в дозах ниже бактерицидных уменьшает частоту обострений ХОБЛ. Бельгийские исследователи проанализировали данные литературы, сопоставили данные фармакоэкономических исследований и пришли к следующему заключению. Расходы на АЗМ при лечении ХОБЛ исчисляются 595 млн евро, а ежегодная экономия за-

трат на госпитализации составляет 950 млн евро. Такая превентивная терапия АЗМ при ХОБЛ считается стратегией, снижающей бюджетные затраты здравоохранения Бельгии [15].

15 лет назад в отечественном исследовании было показано, что применение АЗМ при ВП эффективно в 24 случаях из 25 [16].

В последних согласительных рекомендациях Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества 2007 г. АЗМ рекомендован в качестве стартового препарата эмпирической терапии ВП для лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний и не принимавших антибиотики последние три месяца. При лечении в стационаре АЗМ может быть вторым препаратом в сочетании с бета-лактамом. Такой подход поддержан отечественными экспертами [17]. АЗМ воспроизведен многими компаниями. В Таиланде было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование биодоступности и других фармакокинетических параметров АЗМ в виде препарата-бренда и дженерика, производимого в этой стране. Различий в фармакокинетических свойствах двух форм АЗМ не выявлено, переносимость равноценна [18]. В Мексике сравнивали мексиканский дженерик с брендом в дозе 500 мг *per os*. Подтверждена эквивалентность препаратов по фармакокинетике и переносимости [19]. В России широко применяется отечественный дженерик АЗМ. Тест на эквивалентность российского дженерика брендовому препарату Сумамед, проведенный в лаборатории фармакокинетики НТЦ «Лекбиотех», показал биоэквивалентность [20].

Следует отметить серию уникальных исследований российского дженерика АЗМ при бронхиальной астме (БА), проведенных в Казани Р.Ф. Хамитовым и Л.Ю. Пальмовой. Установлено, что среди пациентов с неатопической БА регистрируется

Азитромицин рекомендован в качестве стартового препарата эмпирической терапии внебольничной пневмонии для лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний и не принимавших антибиотики в течение последних трех месяцев.

высокий уровень серологических признаков латентного инфицирования *Chlamydia pneumoniae* (52%) и *Mycoplasma pneumoniae* (36%). Лабораторные признаки латентной инфицированности *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* среди практически здоровых людей регистрируются с меньшей, но сопоставимой с популяцией больных БА частотой. Эрадикация латентной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* инфекций курсами российского дженерика АЗМ оказывала достоверный положительный эффект на течение БА и улучшала качество жизни пациентов. Более долговременное по сравнению с плацебо улучшение качества жизни пациентов с БА, получавших длительное лечение отечественным дженериком и не имевших серологических признаков латентного инфицирования *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, свидетельствовало о возможности латентного инфицирования организма другими бактериальными агентами, в отношении которых АЗМ был также эффективен [21]. Таким образом, АЗМ в клинической практике пульмонолога признан препаратом, применение которого обосновано при ВП, ХОБЛ и БА.

В 1962 г., спустя 10 лет после появления макролидов, был синтезирован первый хинолон – налидиксовая кислота, применявшаяся при инфекциях мочевыводящих путей. Позднее был создан ряд «мочевых хинолонов»: оксолиниевая и проми-



диевая кислоты, циноксацин, милосацин и др. Начало эры хинолонов в антибактериальной терапии ознаменовалось синтезом новых фторсодержащих препаратов – норфлоксацина, пefлоксацина, энроксацина, офлоксацина, ципрофлоксацина, руфлоксацина, ломефлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина, тосуфлоксацина и темафлоксацина [22]. Революционным шагом в пульмонологии стало появление фторхинолонов с высокой активностью в отношении пневмококков. Первым эффективным и достаточно безопасным стал левофлоксацин. Его уникальность обусловлена двумя свойствами. Во-первых, фармакокинетика препарата очень близка при внутривенном и пероральном применении. Во-вторых, концентрация левофлоксацина в плазме крови после его приема остается выше МПК<sub>90</sub>\* основных респираторных патогенов в течение более 20 часов [23]. Идентичность такой фармакокинетики доказана даже у больных с крайне тяжелым состоянием при сохранной функции почек [24]. Для лечения больных с пневмониями тяжелого течения важно также, что левофлоксацин имеет высокую бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении *Legionella* spp. со значительным постантибиотическим эффектом [25].

Разработчики российского дженерика левофлоксацина доказали его биоэквивалентность. Постмаркетинговое изучение этого дженерика в России показало его клиническую эффективность. Так, группа ученых из Казани подтвердила высокую эффективность и достаточно хорошую переносимость 7–14-дневной терапии левофлоксацином в дозе по 500 мг/сут ВП среднетяжелого течения в амбулаторных и стационарных условиях [26]. Исследователи из Саратова отметили клиничес-

нированной терапии «бета-лактама + макролид». Как показали результаты работы, проведенной в НИИ пульмонологии ФМБА (Москва), по окончании терапии левофлоксацином при обострении ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения клиническая эффективность составляла 95%, микробиологическая – 82%. Препарат хорошо переносился больными, серьезных побочных реакций, требовавших его отмены, не наблюдалось [28]. Таким образом, в основе современной антибактериальной

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению внебольничной пневмонии монотерапия левофлоксацином является альтернативой комбинированной терапии «бета-лактама + макролид». Препарат хорошо переносится больными, не вызывает серьезных побочных реакций, требующих его отмены.

кую эффективность монотерапии препаратом при ВП нетяжелого течения в 95% случаев и высокий профиль его безопасности [27]. Следует напомнить, что в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению ВП монотерапия левофлоксацином является альтернативой комби-

терапии инфекций нижних дыхательных путей лежит применение бета-лактамов, новых макролидов и респираторных фторхинолонов. Для российского здравоохранения очень важно наличие отечественных дженериков с доказанной фармацевтической и клинической биоэквивалентностью. ☺

## Литература

1. Engel M.F., Postma D.F., Hulscher M.E. et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41. № 1. P. 123–130.
2. Frei C.R., Bell A.M., Traugott K.A. et al. A clinical pathway for community-acquired pneumonia: an observational cohort study // *BMC Infect. Dis.* 2011. Vol. 11. № 188.
3. Al-Abri S.S., Al-Maashani S., Memish Z.A., Beeching N.J. An audit of inpatient management of community-acquired pneumonia in Oman: a comparison with regional clinical guidelines // *J. Infect. Public. Health.* 2012. Vol. 5. № 3. P. 250–256.
4. [www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf)
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010. 106 с.
6. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary // *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. Vol. 17. Suppl. 6. P. 1–24.
7. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11. № 4. P. 986–991.
8. Malone D.C., Shaban H.M. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired

\* Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов.



- pneumonia // *Ann. Pharmacother.* 2001. Vol. 35. № 10. P. 1180–1185.
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
  10. *Neu H.C.* Clinical microbiology of azithromycin // *Am. J. Med.* 1991. Vol. 91. № 3A. P. 12S–18S.
  11. *Piscitelli S.C., Danziger L.H., Rodvold K.A.* Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics // *Clin. Pharm.* 1992. Vol. 11. № 2. P. 137–152.
  12. *Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B.* The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues // *J. Antimicrob. Chemother.* 1990. Vol. 25. Suppl. A. P. 73–82.
  13. *Белусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: Универсум, 1993. 398 с.
  14. *Salit I.T., Mederski B.* Azithromycin for the treatment of acute LRTIs: a multicenter, open-label study // *Infect. Med.* 1998. Vol. 15. № 11. P. 773–777.
  15. *Simoens S., Laekeman G., Decramer M.* Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 5. P. 637–648.
  16. *Илькович М.М.* Опыт применения азитромицина (Сумамед) при внегоспитальных пневмониях // *Пульмонология.* 1998. № 2. P. 89–91.
  17. *Синопальников А.И., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества, 2007) // *Пульмонология.* 2008. № 5. С. 15–50.
  18. *Boonleang J., Panrat K., Tantana C. et al.* Bioavailability and pharmacokinetic comparison between generic and branded azithromycin capsule: a randomized, double-blind, 2-way crossover in healthy male Thai volunteers // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 4. P. 703–710.
  19. *Piñeyro-López A., Pineyro-Garza E., Torres-Alanís O. et al.* Bioavailability of two oral formulations of azithromycin 500 mg: a randomized, open-label, two-period crossover comparison in healthy Mexican adult subjects // *Clin. Ther.* 2005. Vol. 27. № 10. P. 1607–1611.
  20. *Кубанова А.А., Кусина В.И., Балатун А.М. и др.* Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. М.: ЛитТерра, 2005. 882 с.
  21. *Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г.* Значение антибактериальной терапии при *Chlamydia pneumoniae* инфекции у больных бронхиальной астмой // *Терапевтический архив.* 2004. № 76 (10). С. 91–94.
  22. *Визель А.А., Ванькова Е.И., Озол С.М., Тагирова Д.И.* Антибактериальный препарат фторхинолонового ряда ципрофлоксацин // *Казанский медицинский журнал.* 1998. № 1. С. 70–73.
  23. *Fish D.N., Chow A.T.* The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // *Clin. Pharmacokinet.* 1997. Vol. 32. № 2. P. 101–119.
  24. *Rebuck J.A., Fish D.N., Abraham E.* Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit // *Pharmacotherapy.* 2002. Vol. 22. № 10. P. 1216–1225.
  25. *Gómez-Lus R., Adrián F., del Campo R. et al.* Comparative in vitro bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001. Vol. 18. № 1. P. 49–54.
  26. *Хамитов Р.Ф., Якупова З.Н., Сулбаева Т.Н. и др.* Возможности лечения среднетяжелой внебольничной пневмонии левофлоксацином (Флорацидом) // *Практическая медицина.* 2007. № 23. С. 20–22.
  27. *Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Амирова И.А.* Опыт применения респираторного фторхинолона левофлоксацина (препарата «Флорацид») в терапии пациентов с внебольничной пневмонией // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2007. № 3. С. 65–67.
  28. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баймаканова Т.Е., Нуралиева Г.С.* Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ // *Пульмонология.* 2007. № 6. С. 67–74.

### Selecting antibiotics under infections of the lower respiratory tract

A.A. Vizel, I.Yu. Vizel, E.D. Gizatullina

*Kazan State Medical University*

Contact person: Aleksandr Andreyevich Vizel, lordara@inbox.ru

*Current documents that regulate antibacterial therapy of respiratory infections in Russia are analyzed. Dynamics of administering different antimicrobial drugs used in treatment of pneumonia is presented, with macrolides and fluoroquinolones representing two types of antibiotics being discussed. The paper is aimed to help general practitioners to understand logics behind contemporary therapeutic approaches used in treatment of infections of the lower respiratory tract.*

**Key words:** antibacterial therapy, infections of the lower respiratory tract, azithromycin



# Новые подходы к ведению больных ХОБЛ

А.И. Синопальников, А.Г. Романовских

Адрес для переписки: Анна Геннадьевна Романовских, anngerom@gmail.com

Одним из ключевых принципов рекомендаций GOLD является персонализированный подход к лечению хронической обструктивной болезни легких. Он сводится к следующему: прежде чем назначить терапию, необходимо провести комбинированную оценку тяжести заболевания, учитывающую не только степень бронхиальной обструкции, но и влияние заболевания на качество жизни пациентов и прогноз. Самые большие трудности связаны с лечением пациентов, течение заболевания которых характеризуется частыми обострениями и/или тяжелой бронхиальной обструкцией. Именно у данной категории больных в качестве средства дополнительной терапии рекомендовано применение ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа – нового класса лекарственных средств, действие которых направлено на подавление специфического воспаления при ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, фосфодиэстераза-4, рофлумиласт

Наиболее авторитетным источником информации по вопросам ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является Глобальная стратегия по диагностике, лечению и профилактике заболевания (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), подготовленная ведущими международными экспертами на основе доказательных данных. Новая версия документа была опубликована в феврале 2013 г. [1]. В основе рекомендаций лежит персонализированный подход

к лечению ХОБЛ, предусматривающий комбинированную оценку тяжести заболевания – степень бронхиальной обструкции, влияние заболевания на качество жизни и прогноз. Экспертами GOLD даны рекомендации по применению как традиционно используемых при ХОБЛ лекарственных препаратов, так и новых, недавно вошедших в клиническую практику. Среди новых классов лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ особый интерес вызывают ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4).

## Рофлумиласт: основные характеристики

Представителем ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа является рофлумиласт, появившийся на отечественном фармацевтическом рынке в сентябре 2011 г. Механизм его действия связан с подавлением активности ФДЭ4 – фермента, регулирующего метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Накопление в клетке цАМФ способствует активации клеточной протеинкиназы, осуществляющей фосфорилирование эффекторных белков. Результатом модификации белковых молекул помимо прочего является снижение продукции провоспалительных медиаторов, замедление клеточной пролиферации и апоптоза и, как следствие, уменьшение выраженности воспаления. Действие циклического нуклеотида ограничено активностью фосфодиэстеразы (ФДЭ). В настоящее время известно 11 изоформ данного фермента, локализованных в различных органах и тканях. Преобладающей изоформой фермента, экспрессируемой провоспалительными и иммунными клетками, ответственными за развитие хронического воспаления при ХОБЛ, считается ФДЭ4. Данный тип фермента имеет несколько подтипов – А, В и D. Действие всех





подтипов фермента направлено на уменьшение концентрации цАМФ, что сопровождается повышением провоспалительного потенциала клеток, в том числе нейтрофилов, Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и макрофагов. Высвобождая различные медиаторы, эти клетки запускают каскад воспалительных реакций, приводящих к ограничению бронхиальной проходимости и развитию системного воспаления [2]. Подавление активности ФДЭ4, напротив, способствует накоплению в клетках циклического нуклеотида и повышению противовоспалительной клеточной активности. Существует ряд препаратов, способных блокировать действие ФДЭ. Неселективным ингибитором различных типов фермента является теофиллин. В то же время активность препарата в отношении ФДЭ4, а значит, и его противовоспалительный эффект выражены слабо. Кроме того, применение теофиллина сопряжено с развитием множества различных эффектов, среди которых влияние на сократительную активность гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, тонус кровеносных сосудов, частоту и силу сердечных сокращений, кислотность желудочного содержимого и т.д. Применение препарата ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций и клинически значимых лекарственных взаимодействий. Эффективность теофиллина снижается у курильщиков. Рофлумиласт, будучи селективным ингибитором ФДЭ4, обладает выраженной активностью в отношении всех подтипов данного фермента. Результатом действия препарата является уменьшение активности клеток, участвующих в развитии воспаления при ХОБЛ. Как показали результаты исследований, взаимодействие рофлумиласта с ФДЭ4 гладкомышечных клеток бронхов не сопровождается выраженной бронходилатацией, в связи с чем препарат не может использоваться для купирования бронхоспазма.

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта

Фармакокинетический параметр	Рофлумиласт	N-оксид рофлумиласта
Связь с белками, %	99	97
Максимальная концентрация в сыворотке крови (C <sub>max</sub> ), мг/л	5,3–8,3	8,8–13,1
Период полувыведения (T <sub>1/2</sub> ), ч	17	30
Время достижения максимальной сывороточной концентрации (T <sub>max</sub> ), ч	0,5–2	4–13
Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC <sub>0-∞</sub> ), мг·ч/л	31–61	350–646
Время достижения равновесной концентрации, дни	4	6

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений при приеме рофлумиласта в ходе плацебоконтролируемых исследований, %

Нежелательные явления	Рофлумиласт 500 мкг/сут (n = 5766)	Плацебо (n = 5491)
Нежелательные явления, связанные (по мнению исследователя) с приемом препарата	17,4	5,4
Выбывание из исследования в связи с нежелательными явлениями	14,3	9,2
Диарея	10,1	2,6
Снижение массы тела	6,8	1,8
Тошнота	5,2	1,4
Головная боль	4,6	2,0
Инфекции верхних дыхательных путей	3,8	4,3
Бронхит	3,1	3,5
Боль в спине	3,1	2,1
Бессонница	2,6	0,9
Головокружение	2,4	1,2
Грипп	2,5	2,4
Снижение аппетита	2,2	0,4
Пневмония	1,8	2

Ингибитор ФДЭ4 обладает благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Он быстро и достаточно полно (биодоступность 80%) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–2 часа после приема препарата. Подвергаясь метаболизму фер-

ментами системы цитохрома P450 (CYP 3A4 и 1A2), ингибитор ФДЭ4 образует активный метаболит – N-оксид рофлумиласта, превосходящий по фармакокинетическим параметрам исходную молекулу (табл. 1) [3]. Длительный период полувыведения рофлумиласта и его активного метаболита позволяет принимать препарат один раз

пульмонология



Таблица 3. Рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования рофлумиласта при ХОБЛ

Исследование, год	Продолжительность	Количество пациентов	Среднее значение post-ОФВ <sub>1</sub> , %	Группы сравнения	Первичные «конечные» точки	Эффективность
RECORD, M2-107, 2002–2003 [6]	6 месяцев	1411	54	Рофлумиласт 250 мкг; рофлумиласт 500 мкг; плацебо	post-ОФВ <sub>1</sub> , качество жизни	Достоверное увеличение post-ОФВ <sub>1</sub> (+74 и + 97 мл) при приеме рофлумиласта
RATIO, M2-112, 2003–2004 [7]	12 месяцев	1513	41	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо	post-ОФВ <sub>1</sub> , частота обострений	Достоверное увеличение post-ОФВ <sub>1</sub> (+39 мл) при приеме рофлумиласта
OPUS, M2-111, 2003–2005 [8]	12 месяцев	1176	≤ 50	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо	pre-ОФВ <sub>1</sub> , частота обострений	Достоверное увеличение pre-ОФВ <sub>1</sub> (+36 мл) при приеме рофлумиласта
RATIO + OPUS, 2003–2005 [9]	12 месяцев	2686	≤ 50	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо		Достоверное уменьшение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при приеме рофлумиласта
AURA, M2-124, 2006–2008 [10]	12 месяцев	1523	38	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо	pre-ОФВ <sub>1</sub> , частота обострений	Достоверное увеличение pre-ОФВ <sub>1</sub> (+39 мл) и частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при приеме рофлумиласта
HERMES, M2-125, 2006–2008 [10]	12 месяцев	1568	35	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо	pre-ОФВ <sub>1</sub> , частота обострений	Достоверное увеличение pre-ОФВ <sub>1</sub> (+58 мл) и частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при приеме рофлумиласта
EOS, M2-127, 2006–2008 [11]	6 месяцев	933	55	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо плюс салметерол	pre-ОФВ <sub>1</sub>	Достоверное увеличение pre-ОФВ <sub>1</sub> (+49 мл)
HELIOS, M2-128, 2006–2008 [11]	6 месяцев	743	56	Рофлумиласт 500 мкг; плацебо плюс тиотропий	pre-ОФВ <sub>1</sub>	Достоверное увеличение pre-ОФВ <sub>1</sub> (+80 мл)

post-ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду (после ингаляции бронходилататора).

pre-ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду (до ингаляции бронходилататора).

в сутки. Элиминация препарата осуществляется преимущественно почками (70%) в виде неактивных метаболитов [4].

Участие в метаболизме рофлумиласта ферментов системы цитохрома P450 определяет вероятность возникновения клинически значимых лекарственных взаимодействий с такими выраженными индукторами печеночных ферментов, как рифампицин, фенобарбитал и карбамазепин, а также ингибиторами CYP 3A4 и 1A2 энноксаином и циметидином. В то же время не получено данных о взаимодействии препарата с варфарином, дигоксином, теофил-

лином, мидазоламом, антацидами. Наличие выраженной печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлда – Пью) сопровождается значимым увеличением максимальной концентрации в сыворотке крови (C<sub>max</sub>) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC<sub>0-∞</sub>) ингибитора ФДЭ4 и служит противопоказанием для его назначения. Одновременный прием пищи снижает максимальную сывороточную концентрацию рофлумиласта, не влияя на фармакокинетические характеристики его активного метаболита. Курение также не отражается на

фармакокинетическом профиле ингибитора ФДЭ4 и не снижает его эффективность [5].

Данные о переносимости рофлумиласта, полученные в ходе плацебоконтролируемых исследований, представлены в табл. 2. Наиболее часто прием ингибитора ФДЭ4 ассоциируется с возникновением диареи и тошноты (10,1 и 5,2% соответственно). Кроме того, применение препарата может быть связано с развитием таких нежелательных реакций, как головокружение, головная боль, бессонница, повышение риска психических расстройств. Не получено данных о влиянии рофлумиласта на часто-



ту возникновения инфекций дыхательных путей. Нежелательные явления (НЯ), связанные с использованием ингибитора ФДЭ4, обычно возникают в первые недели лечения и впоследствии разрешаются, не требуя отмены препарата [5].

При анализе данных клинических исследований был выявлен достаточно неожиданный эффект ингибитора ФДЭ4. У пациентов снижалась масса тела, как правило, в течение первых 6 месяцев лечения. Наиболее выраженным данный эффект оказался у пациентов, страдавших ожирением (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ). Прекращение приема препарата, согласно имеющимся данным, сопровождается восстановлением исходной массы тела [5].

Рофлумиласт назначается взрослым внутрь по 500 мкг один раз в сутки независимо от приема пищи. У пожилых пациентов, а также при наличии почечной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется.

### Эффективность при ХОБЛ

Доказательства эффективности рофлумиласта в лечении больных ХОБЛ получены в ходе многочисленных плацебоконтролируемых клинических исследований [6–11] (табл. 3). Анализ представленных данных свидетельствует о том, что применение препарата сопровождается достоверным увеличением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) по сравнению с плацебо. Пациенты, принимавшие ингибитор ФДЭ4 в рамках проведенных исследований, имели выраженные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>  $< 60\%$  от должных значений). Достоверное улучшение вентиляционной функции легких отмечалось через четыре недели применения рофлумиласта и сохранялось на протяжении всего периода лечения. Согласно имеющимся данным, степень бронхиальной обструкции коррелирует с выраженностью воспаления в дыхательных путях, что позволяет объяснить увеличение

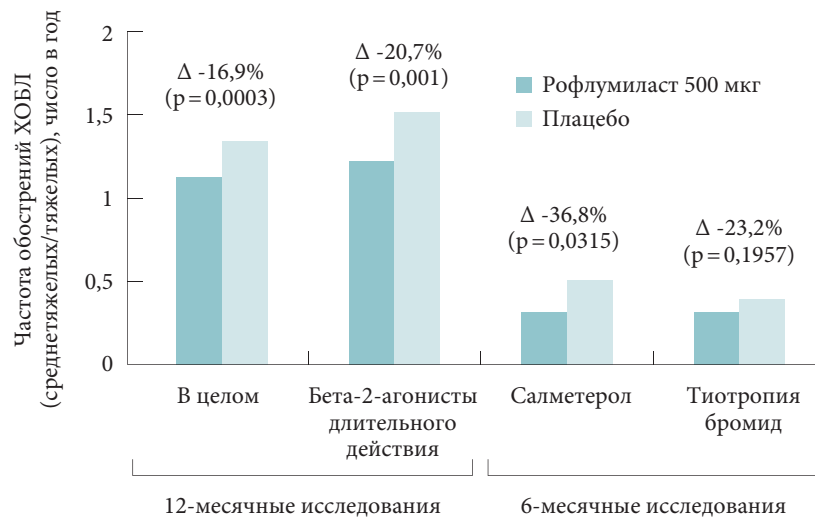


Рис. 1. Влияние комбинированной терапии (рофлумиласт и бронхолитики длительного действия) на частоту обострений ХОБЛ

ОФВ<sub>1</sub> на фоне приема препарата, не являющегося бронхолитиком. Особого внимания заслуживает влияние ингибитора ФДЭ4 на частоту обострений заболевания. Как показали результаты недавно проведенных исследований, именно частота обострений – один из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и связанные с ним экономические потери [12, 13]. По мнению международных экспертов, снижение частоты и тяжести обострений является одной из основных целей лечения заболевания [1].

Показано, что рофлумиласт достоверно снижает частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. Наиболее выраженным данный эффект оказался у пациентов, клиническая картина заболевания которых характеризовалась наличием симптомов хронического бронхита. Применение ингибитора ФДЭ4 у данной категории пациентов позволило снизить частоту обострений заболевания на 26,2%. В то же время у пациентов с эмфиземой и без хронического бронхита этот показатель составил 1,1% [9]. Более выраженный эффект рофлумиласта отмечался у пациентов, принимавших ингаляционные глюкокортикостеро-

иды (ИГКС). Снижение частоты обострений среди пациентов, принимавших ИГКС (в дозе эквивалентной  $\leq 2000$  мкг беклометазона), и пациентов, не принимавших их, составило 18,8 и 7,7% соответственно [9]. Кроме того, была выявлена корреляция между снижением частоты обострений на фоне приема ингибитора ФДЭ4 и количеством обострений в анамнезе пациентов. Наличие частых обострений ХОБЛ (два и более в течение предшествовавших 12 месяцев) ассоциировалось с большей эффективностью препарата [14]. Использование ингибитора ФДЭ4 в комбинации с бронхолитиками повышает эффективность лечения заболевания. Так, добавление рофлумиласта (500 мкг один раз в сутки) к тиотропию позволило достоверно повысить преbronходилатационный ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с плацебо [11]. Назначение препарата пациентам, принимавшим бета-2-агонисты длительного действия, также сопровождалось достоверным улучшением бронхиальной проходимости и снижением частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ (рис. 1) [5].

### Показания к применению

Одним из ключевых принципов современных рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ стал персонализированный подход

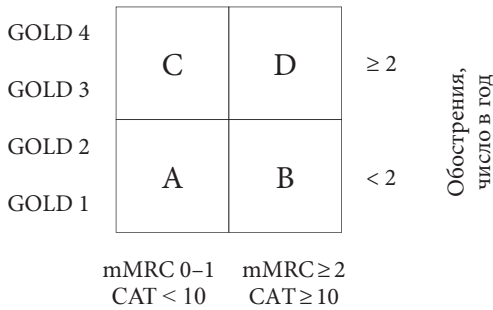


Рис. 2. Комбинированная оценка ХОБЛ (характеристика групп пациентов)

По мнению экспертов GOLD, основой для определения объема необходимой терапии должна стать комбинированная оценка хронической обструктивной болезни легких, учитывающая, помимо степени бронхиальной обструкции, влияние заболевания на качество жизни пациента и прогноз.

к лечению заболевания. Так, по мнению экспертов GOLD, основой для определения объема необходимой терапии должна стать комбинированная оценка ХОБЛ, учитывающая, помимо степени бронхиальной обструкции, влияние заболевания на качество жизни пациента и прогноз. В зави-

симости от выраженности симптомов, нарушений вентиляционной функции легких и частоты возникновения обострений выделяют четыре группы пациентов.

Пациентов групп А и В характеризует легкая или средняя степень бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1 > 50\%$  от должного значения) и редкие обострения ХОБЛ (0–1 в течение предшествующих 12 месяцев). Пациенты группы В отмечают также значительное влияние заболевания на качество жизни. Так, при оценке выраженности симптомов ХОБЛ с помощью теста оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) количество баллов составляет  $\geq 10$ , а тяжесть одышки, определяемая по модифицированному вопросу Британского медицинского исследовательского совета (modified Medical Research Council – mMRC), оценивается в 2 балла и выше. Для пациентов групп С и D характерны тяжелые или крайне тяжелые нарушения бронхиальной проходимости и/или частые обострения ХОБЛ ( $\geq 2/12$  мес.), что свидетельствует о высоком риске последующих обострений заболевания. Симптомы ХОБЛ в группе С выражены слабо, в то время как в группе D они значительно влияют на качество жизни пациентов (рис. 2) [2].

Результаты исследований, посвященных оценке эффективности рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ, свидетельствуют о том, что назначение препарата наиболее оправданно у пациентов с симптомами хронического бронхита и высоким риском обострений заболевания. Полученные данные позволили международным экспертам рекомендовать применение препарата в качестве средства дополнительной терапии ХОБЛ у пациентов групп С и D [1]. Приведем клинические примеры использования ингибитора ФДЭ4.

### Клинический случай 1

Пациент К., 1946 года рождения. Основные жалобы: одышка при умеренной физической нагрузке, кашель с отхождением слизистой мокроты. Количество баллов при оценке выраженности симптомов заболевания с помощью теста оценки ХОБЛ (CAT) – 9.

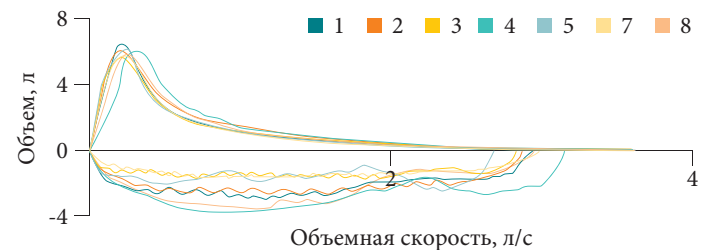
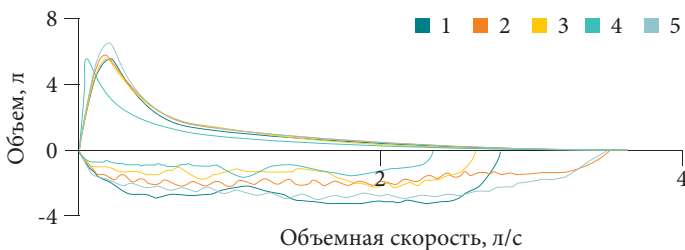
Более 30 лет назад установлен диагноз «хронический бронхит». В 2003 г. диагностирована ХОБЛ. С этого времени пациент регулярно использовал тиотропия бромид 18 мкг один раз в сутки. В течение предыдущих 12 месяцев наблюдалось три среднетяжелых обострения заболевания, характеризовавшихся усилением одышки, кашля и увеличением

Спирометрия до ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка					НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я		
ОФВ <sub>1</sub>	2,906	1,403	1,515	1,515	1,236	1,453	1,515	52
ФЖЕЛ	3,736	3,075	3,650	3,276	2,896	3,557	3,650	96
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ		0,46	0,42	0,46	0,43	0,41	0,42	

Спирометрия после ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка					НР	% от ДЗ	
		1-я	2-я	4-я	5-я	7-я			8-я
ОФВ <sub>1</sub>	2,906	1,480	1,652	1,678	1,475	1,546	1,490	1,678	58
ФЖЕЛ	3,736	3,354	3,543	3,431	3,264	3,285	3,545	3,545	95
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ		0,44	0,47	0,49	0,45	0,47	0,42	0,47	



ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. ДЗ – должное значение. НР – наилучший результат.

Рис. 3. Результаты спирометрии (проба с бронхолитиком) пациента К. (возраст 66 лет, рост 170 см, пол мужской)



количества отделяемой мокроты. С целью лечения обострения ХОБЛ не госпитализировался. Пациент прекратил курить в течение года. До этого курил в течение 44 лет (по 20 сигарет в день). При выполнении пробы с 6-минутной ходьбой прошел 460 м. По данным пульсоксиметрии, степень насыщения гемоглобина кислородом до нагрузки составила 97%, после – 95%. Данные, полученные при исследовании функции внешнего дыхания до и после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг), представлены на рис. 3.

Согласно полученным данным, у пациента наблюдались среднетяжелые нарушения бронхиальной проходимости ( $50\% \leq \text{post-ОФВ}_1 < 80\%$  от должного значения). Проба с бронхолитиком отрицательная. Заболевание не оказывало выраженного влияния на качество жизни (САТ=9). Вместе с тем наличие частых обострений ХОБЛ (3/12 мес.) определило принадлежность пациента к группе С (рис. 4).

В качестве средства дополнительной терапии пациенту был назначен рофлумиласт 500 мкг 1 раз в сутки. В течение последующего года на фоне комбинированного применения м-холинолитика длительного действия и ингибитора ФДЭ4 отмечалось уменьшение

частоты среднетяжелых обострений заболевания (1/12 мес.).

**Клинический случай 2**

Пациент А., 1938 года рождения. Предъявлял жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, кашель с отхождением большого количества слизистой мокроты. Количество баллов при оценке выраженности симптомов заболевания с помощью теста оценки ХОБЛ – 19.

Вышеуказанные жалобы беспокоили в течение многих лет. Диагноз ХОБЛ установлен в 2002 г. Пациент регулярно принимал салметерол/флутиказона пропионат 50/250 мкг два раза в сутки. В течение предыдущих 12 месяцев отмечалось три среднетяжелых обострения заболевания, характеризовавшихся усилением одышки, увеличением количества и изменением характера отделяемой мокроты, а также одно тяжелое обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации.

На момент обследования пациент являлся курильщиком (курил в течение 57 лет по 20 сигарет в день). При выполнении пробы с 6-минутной ходьбой пациент прошел 320 м. По данным пульсоксиметрии, степень насыщения гемоглобина кислородом до нагрузки составила 95%, после – 92%. Данные, полученные при исследовании функции внешнего дыхания до и после при-

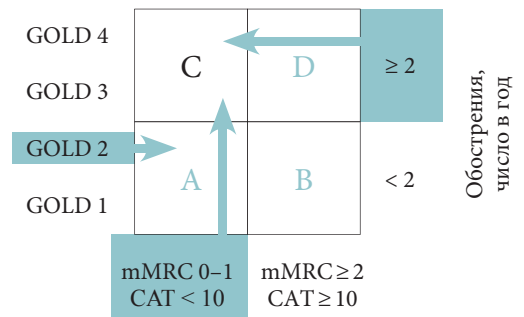


Рис. 4. Пример комбинированной оценки ХОБЛ у пациента К.

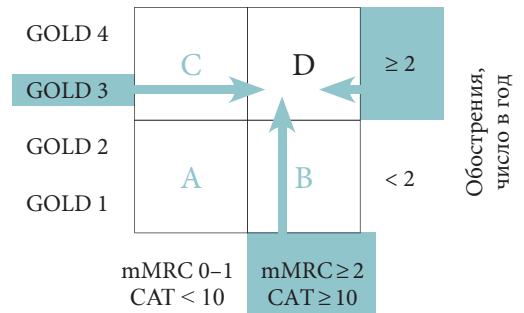
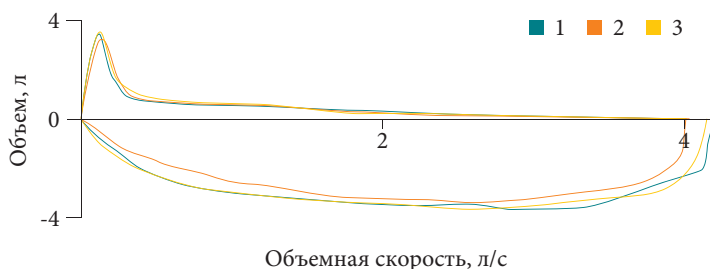


Рис. 6. Пример комбинированной оценки ХОБЛ у пациента А.

ема бронхолитика (сальбутамол 400 мкг), представлены на рис. 5. Полученные результаты свидетельствовали о тяжелой степени ограничения воздушного потока ( $\text{post-ОФВ}_1 < 50\%$  от должного значения). Проба с бронхолитиком – отрицательная. Наличие выраженных симптомов ХОБЛ (САТ=19), частых обострений заболевания (4/12 мес.) и тяжелой бронхиаль-

Спирометрия до ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка			НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	3-я		
ОФВ <sub>1</sub>	2,459	0,888	0,917	0,964	0,964	39
ФЖЕЛ	3,240	3,963	3,888	3,789	3,983	123
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,74	0,22	0,24	0,25	0,24	33



Спирометрия после ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка			НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	4-я		
ОФВ <sub>1</sub>	2,459	1,038	1,065	1,038	0,065	43
ФЖЕЛ	3,240	4,021	3,908	3,433	4,021	124
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,74	0,26	0,27	0,30	0,26	36

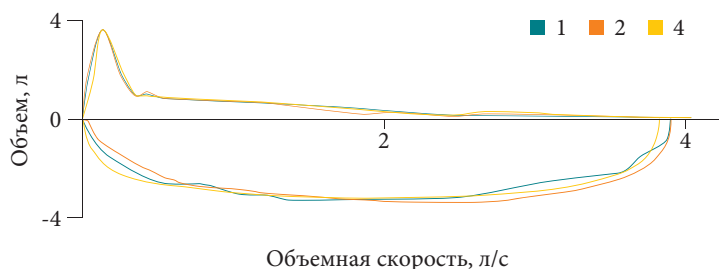


Рис. 5. Результаты спирометрии (проба с бронхолитиком) пациента А. (возраст 74 года, рост 165 см, пол мужской)



ной обструкции определили принадлежность пациента к группе D (рис. 6).

В качестве средства дополнительной терапии был назначен рофлумиласт 500 мкг один раз в сутки. В течение последующего года после назначения препарата у па-

циента регистрировалось только два среднетяжелых обострения ХОБЛ, госпитализаций не было.

### Заключение

Персонализированный подход к лечению ХОБЛ, предложенный международными экспертами,

представляется эффективным средством оптимизации ведения больных ХОБЛ. Появление рофлумиласта в арсенале средств, используемых для лечения заболевания, позволяет расширить возможности фармакотерапии у пациентов с высоким риском обострений.

### Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 // <http://www.goldcopd.org/>
2. Barnes P.J., Hansel T.T. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 985–996.
3. Taegtmeyer A.B., Leuppi J.D., Kullak-Ublick G.A. Roflumilast – a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD // *Swiss Med. Wkly*. 2012. Vol. 142. w13628.
4. Tenor H.H.A., Beume R., Lahu G. et al. Pharmacology, clinical efficacy and tolerability of phosphodiesterase-4 inhibitors: impact of human pharmacokinetics // Francis S.H. et al. Phosphodiesterases as drug targets, handbook of experimental pharmacology 204. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
5. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Br. J. Pharmacol*. 2011. Vol. 163. № 1. P. 53–67.
6. Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D. et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9485. P. 563–571.
7. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. Vol. 176. № 2. P. 154–161.
8. FDA. Centre for Drug Evaluation and Research. Application number 022522Orig1s000. Medical Review(s). Available at [http://www.accessdatafda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022522Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdatafda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022522Orig1s000MedR.pdf).
9. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res*. 2011. Vol. 12. № 18.
10. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9691. P. 685–694.
11. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9691. P. 695–703.
12. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363. № 12. P. 1128–1138.
13. Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Serra P.C. Frequent exacerbations contribute to the mortality of COPD // *Thorax*. 2005. Vol. 64. P. 925–931.
14. Bateman E., Calverley P.M., Fabbri L.M. et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12 month studies. European Respiratory Society Annual Congress 2010. Barcelona, 2010. P. 4003.

### Novel approaches to COPD management

A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskikh

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education*

Contact person: Anna Gennadyevna Romanovskikh, anngerom@gmail.com

*Tailoring of treatment is one of key principles in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) set out in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Tailored therapy implies that treatment should be preceded by comprehensive disease severity assessment taking into consideration airway obstruction severity and effect of the disease on quality of life and prognosis. Difficult-to-treat COPD is characterized by frequent exacerbations and/or severe airway obstruction. In such patients, novel drugs phosphodiesterase 4 inhibitors affecting specific inflammation in COPD are recommended as add-on therapy.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, phosphodiesterase-4, roflumilast

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения  
квалификации медицинских работников на первое полугодие 2014 года  
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

<b>5 февраля</b>	<p>«Генитальные инфекции и патология шейки матки: клиника, диагностика, лечение»</p> <p><b>Председатель и научный руководитель:</b> профессор <b>В.Н. Прилепская</b>, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России</p> <p><b>Место проведения:</b> здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
<b>14 февраля</b>	<p>Первая Российская научно-практическая конференция «<b>Клиническая сомнология</b>»</p> <p><b>Организаторы:</b> Межрегиональная общественная организация «Ассоциация сомнологов», ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p><b>Президент конференции:</b> профессор <b>Р.В. Бузунов</b>, президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация сомнологов», заведующий отделением медицины сна ФГБУ «Клинический санаторий “Барвиха”» УД Президента РФ, кафедра медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, физиотерапии и курортологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p><b>Научно-консультативный совет:</b> <b>В.Н. Абросимов, В.Ф. Казаков, С.В. Клеменков, А.Н. Куликов, А.Ю. Литвин, О.В. Лышова, А.М. Найдич, В.Э. Олейников, И.Е. Чазова</b></p> <p><b>Место проведения:</b> Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
<b>25 февраля</b>	<p>III Научно-практическая конференция по иммунологии «<b>Аутоиммунные и инфекционные заболевания</b>»</p> <p><b>Председатель и научный руководитель:</b> профессор <b>Ю.П. Резников</b>, главный внештатный специалист по клинической иммунологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ</p> <p><b>Место проведения:</b> здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
<b>12 марта</b>	<p>XVII Научно-практическая конференция «<b>Актуальные вопросы неврологии в современном мире</b>»</p> <p><b>Председатель и научный руководитель:</b> профессор <b>В.И. Шмырев</b>, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p><b>Место проведения:</b> Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
<b>21 марта</b>	<p>XIX Научно-практическая конференция «<b>Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины</b>»</p> <p><b>Председатели и научные руководители:</b> профессор <b>А.С. Лопатин</b>, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов; профессор <b>В.С. Козлов</b>, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; чл.-корр. РАМН <b>Г.З. Пискунов</b>, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД Президента РФ</p> <p><b>Место проведения:</b> здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
<b>2–5 апреля</b>	<p>III Российский мастер-класс с международным участием «<b>Современная функциональная ринопластика</b>»</p> <p><b>Председатель и научный руководитель:</b> профессор <b>А.С. Лопатин</b>, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов</p> <p><b>Место проведения:</b> ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ (Вольнская)</p>
<b>24 апреля</b>	<p>XV Юбилейная научно-практическая конференция «<b>Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины</b>»</p> <p><b>Председатель и научный руководитель:</b> профессор <b>Л.А. Горячкина</b>, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России</p> <p><b>Место проведения:</b> Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
<b>20 мая</b>	<p>VI научно-практическая конференция по офтальмологии</p> <p><b>Председатели и научные руководители:</b> академик РАМН <b>С.Э. Аветисов</b>, главный офтальмолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор <b>В.П. Еричев</b>, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор <b>И.Э. Иошин</b>, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ</p> <p><b>Место проведения:</b> здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>

**Адреса проведения мероприятий  
уточнять на сайте или по указанным телефонам**

**Организационная поддержка:**  
Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**  
**Тел.:** +7(495) **614-40-61, 614-43-63**, e-mail: **medicinet@mail.ru**  
Подробная информация о конференции на **www.medq.ru**

# Преимущества дозированного порошкового ингалятора Изихейлер

С.Н. Авдеев

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Авдеев, serg\_avdeev@list.ru

*Дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) Изихейлер относится к классу мультидозовых резервуарных ДПИ. По своему внешнему виду Изихейлер больше похож на ДАИ, чем на другие ДПИ. Такое сходство обеспечивает легкий переход от ДАИ к ДПИ. Основными преимуществами Изихейлера являются хорошая воспроизводимость доз (высвобождаемые дозы мало зависят от инспираторного потока), оптимальное функционирование ингалятора даже при небольших инспираторных потоках (28 л/мин и более), то есть ингалятор может применяться у детей, пожилых и больных с тяжелой бронхиальной обструкцией, высокая легочная депозиция препаратов (до 29%). Большинство пациентов считают использование Изихейлера простым и удобным для повседневного применения.*

**Ключевые слова:** дозированный аэрозольный ингалятор, дозированный порошковый ингалятор, небулайзер, Изихейлер

**И**нгаляционный путь введения медицинских аэрозолей – наиболее эффективный способ доставки лекарственных препаратов при бронхолегочных заболеваниях: препарат непосредственно направляется к месту своего действия – в дыхательные пути больного [1]. Эффективность ингаляционных препаратов зависит не только от их химической структуры, но и от вида устройст-

ва доставки аэрозоля в дыхательные пути. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать высокую депозицию (оседание) препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [2]. К основным типам систем доставки лекарственных средств относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), до-

зированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры.

Во всем мире наиболее популярны ДАИ. Их преимущества заключаются в удобстве, портативности, скорости выполнения процедуры, низкой стоимости [2]. Доза препарата, высвобождаемая из ДАИ, мало подвержена вариации, то есть хорошо воспроизводима. Одним из основных недостатков классических ДАИ считается плохая координация «больной – ингалятор» [3]. Частота неадекватного использования ДАИ, по данным мета-анализа M.G. Cochrane и соавт., наблюдается у 8–54% больных [4]. Правильная ингаляционная техника существенно влияет на доставку препарата в легкие. Так, в одном из исследований показано, что у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозольного препарата легочная депозиция препарата в 3 раза выше, чем у больных с неадекватной техникой использования ДАИ [5]. Обучение больных ингаляционной технике помогает частично решить проблему координации «больной – ингалятор», хотя до 20% пациентов не способны правильно пользоваться ДАИ даже после обучения [6–9].





Данную проблему успешно решают и ДПИ [10]. Развитие новых технологий ДПИ способствовало, в частности, принятию международного соглашения, направленного на ограничение производства и использования фреонов (Монреальский протокол). Принцип действия ДПИ основан на высвобождении лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом) [11]. К преимуществам ДПИ относятся их портативность, компактность, удобство и относительная простота использования [12]. Основные преимущества и недостатки ДПИ перечислены в табл. 1 [13].

### Типы ДПИ

По типу дозирования лекарственного средства все ДПИ можно разделить на мультидозовые и одnodозовые [11].

В одnodозовых ДПИ активный препарат находится внутри желатиновой капсулы, которая перед каждой ингаляцией перфорируется специальными иглами. К классу одnodозовых капсульных ДПИ относятся как более ранние модели (Ротакхалер (GSK) и Спинхалер), так и более современные (Аэролайзер (Novartis) и ХандиХалер (Boehringer Ingelheim)). Преимуществами капсульных моделей ДПИ являются точность дозирования (хорошая равномерность дозы) препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20–30 мг) и низкая стоимость ингалятора [10]. К недостаткам можно отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы: неадекватное вскрытие капсулы, застревание капсулы в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы [14]. В новейших системах (FlowCaps (Novione) и Eclipse (Aventis)) может находиться одновременно несколько капсул, что значительно упрощает использование ДПИ.

Таблица 1. Преимущества и недостатки ДПИ по сравнению с ДАИ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не используется пропеллент</li> <li>■ Лучше координация «больной – ингалятор»</li> <li>■ Меньше проблем с формулой препарата</li> <li>■ Меньше проблем со стабильностью препарата</li> <li>■ Меньше проблем с потерей компонентов устройств</li> <li>■ Портативность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Работа устройств зависит от инспираторного потока больного</li> <li>■ Внутреннее сопротивление устройств может быть высоким</li> <li>■ Потенциальные трудности достижения равномерности доз препарата</li> <li>■ Возможна значительная орофарингеальная депозиция</li> <li>■ Меньшая защита от средовых эффектов</li> <li>■ Более высокая стоимость</li> </ul>

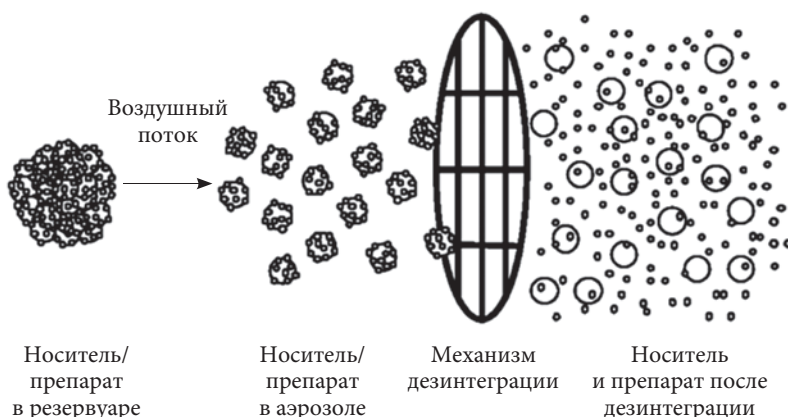
Мультидозовые ДПИ подразделяются на два класса – резервуарные и дискретные (блистерные). В резервуарных ДПИ препарат находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется с помощью специального дозирующего устройства. Данный тип ДПИ отличается максимальным удобством для больного: ингалятор содержит до 60–200 доз, требует минимальной подготовки для использования и может применяться в экстренных ситуациях. К мультидозовым резервуарным ДПИ относятся Турбухалер (AstraZeneca), Твистхейлер (MSD), Изихейлер (Orion Pharma), Airmax (Teva) и др. [10]. Условными недостатками резервуарных ДПИ являются вариабельность дозы, ограничение дозы размером резервуара и более высокая стоимость. Кроме того, ДПИ этого класса чувствительны к влаге. Абсорбция влаги из окружающей среды или во время использования ингалятора может повлиять на взаимодействие между частицами препарата или носителя и значительно уменьшить генерацию респираторного аэрозоля. В мультидозовых блистерных ДПИ используется несколько запакованных в блистеры доз: в виде диска – Дискхалер (GSK) (4 и 8 доз), полоски – Мультидиск™ (GSK) (60 доз) или кассет – Spiros (Dura Pharmaceuticals) (30 доз) [10]. Блистерные ингаляторы успешно решают проблему защиты лекарственной субстанции от влаги и обеспечивают хорошую точность дозирования.

### Функционирование ДПИ

В ДПИ используется лекарственное вещество в сухом виде (порошок), которое при помощи энергии вдоха пациента доставляется в его дыхательные пути. Все ДПИ содержат четыре основных функциональных элемента: контейнер с порошком, систему для дозирования препарата, систему для дезинтеграции крупных частиц и загубник [11]. Функционирование всех известных ДПИ зависит от усилия пациента, его инспираторного потока, необходимого для того, чтобы поднять дозу препарата из резервуара (капсулы, блистера). Кроме того, инспираторный поток необходим для дезагрегации порошка на более мелкие аэрозольные частицы. Чем выше инспираторный поток пациента, тем выше пропорция респираторных частиц (средний массовый аэродинамический диаметр частиц (mass median aerodynamic diameter – MMAD) менее 5 мкм) и тем большая доза препарата достигает легких [15].

Основная технологическая проблема ДПИ заключается в том, что размеры частиц, способных достигать дыхательных путей, и частиц, необходимых для оптимального функционирования самого ДПИ, различны (в первом случае менее 5 мкм, во втором – около 30–300 мкм, чаще 50–150 мкм). Лекарственный препарат в ингаляторе не может существовать в виде частиц требуемого размера, поскольку благодаря электростатическим силам

Мультивоздушная



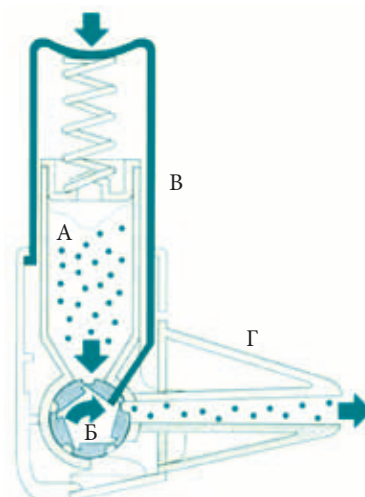
**Рис. 1. Схема высвобождения микронизированных частиц препарата при помощи дезинтегрирующего устройства**

и силам Ван-дер-Ваальса мелкие частицы собираются в крупные агрегаты. Как правило, в ДПИ лекарственное средство находится в соединении с носителем – моногидратом лактозы. Связи между носителем (крупными частицами) и препаратом (мелкими частицами) не такие сильные, как между самими мелкими частицами. Именно поэтому комплекс «препарат – носитель» легче разрушается при помощи систем дезинтеграции (например, экран или решетка) (рис. 1). Образующиеся во время дезинтеграции респираторные частицы

сухого вещества аэродинамически более стабильны, чем, например, частицы ДАИ, поскольку транспортируются в легкие со скоростью потока окружающего воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют размера и формы после высвобождения из устройства и тем самым обеспечивают большую депозицию в легких. Частицы, не подвергшиеся микронизации, в том числе с носителем, оседают в ротоглотке. Причем для ДПИ орофарингеальная депозиция по-прежнему остается значимой проблемой (50–80%) [16].



**Рис. 2. Внешний вид ингалятора Изихейлер**



**Рис. 3. Устройство ингалятора Изихейлер. А – резервуар. Б – мерный цилиндр. В – канистра с металлической пружиной. Г – загубник.**

### Дозированный порошковый ингалятор Изихейлер

Дозированный порошковый ингалятор Изихейлер относится к классу мультидозовых резервуарных ДПИ. По своему внешнему виду он больше напоминает ДАИ, чем другие ДПИ (рис. 2). И это не случайно: перед разработчиками ингалятора Изихейлер стояла задача добиться максимального сходства нового ДПИ с ДАИ по форме и функционированию, что обеспечивало бы легкий переход от использования одного класса систем доставки к использованию другого (от ДАИ к ДПИ) [17]. Несмотря на то что ингалятор Изихейлер применяется в некоторых странах Европы уже более 10 лет, он по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций среди всех известных на сегодняшний день ДПИ [17].

#### Устройство ингалятора Изихейлер

Ингалятор Изихейлер состоит из семи пластиковых деталей и одной стальной пружины (рис. 3) [7]. Внутри устройства находится мерный цилиндр, который вращается под резервуаром с порошком. В резервуаре содержится около 200 доз лекарственного средства. На поверхности мерного цилиндра сделаны углубления, которые заполняются дозой препарата. При нажатии на дно устройства цилиндр поворачивается, и отмеренная доза препарата перемещается в сторону загубника и ингалируется больным. Дизайн загубника способствует максимальной дезагрегации частиц лекарственного вещества от лактозного носителя. Важными деталями ингалятора Изихейлер являются счетчик доз, позволяющий пациенту контролировать число доз, оставшихся в резервуаре, и чехол, защищающий устройство от избытка атмосферной влажности [18].

При непроизвольном двойном нажатии на устройство ингалятор Изихейлер высвобождает только одну отмеренную дозу препарата, что препятствует его нежелательному расходу.



В настоящее время в России благодаря ингалятору Изихейлер пациентам доступны такие лекарственные препараты, как будесонид и формотерол. Однако дизайн ингалятора Изихейлер делает возможным его использование в будущем с новыми субстанциями, в том числе с комбинированными препаратами [17].

Процедура выполнения ингаляции с помощью Изихейлера напоминает таковую при использовании простого ДАИ:

1. Снять колпачок.
2. Встряхнуть устройство, держа его в вертикальном положении.
3. Нажать на дно ингалятора, держа его между большим и указательным пальцем (при этом раздается щелчок), и затем дать вернуться устройству в прежнее положение.
4. Спокойно выдохнуть.
5. Обхватить губами загубник и сделать глубокий форсированный вдох.
6. Продолжать вдыхать как можно дольше.
7. Вынуть ингалятор изо рта и задержать дыхание на 5–10 секунд.

#### Воспроизводимость доз при использовании ингалятора Изихейлер

Одним из наиболее важных технических и фармакологических аспектов ДПИ является воспроизводимость доз в течение всего периода функционирования устройства (то есть все дозы препарата – от первой до последней – должны быть одинаковыми). В одном из исследований *in vitro* сравнивали аккуратность и равномерность доз сальбутамола для трех ДПИ – Изихейлера, Турбухалера и Мультидиска [19]. Оказалось, что дозы ингаляционного препарата более воспроизводимы при использовании Изихейлера. Причем параметры равномерности доз не зависели от величины инспираторного потока. В то же время большая вариабельность доз наблюдалась при использовании Турбухалера и Мультидиска (рис. 4). В другом

исследовании сравнивали распределение доз будесонида для обычного ДАИ и двух ДПИ – Изихейлера и Турбухалера [20]. Доза респираторных частиц (ДРЧ) для ДАИ варьировала от 22 до 31 мкг. Для Изихейлера она составила 61 мкг, для Турбухалера – 49 мкг. При инспираторном потоке 60 л/мин ДРЧ были сходными для Изихейлера и Турбухалера – 70 и 72 мкг соответственно. ДРЧ при использовании Изихейлера зависела от инспираторного потока меньше, чем при применении Турбухалера: при потоке 20 л/мин ДРЧ для Изихейлера составила 56% ДРЧ при потоке 60 л/мин, для Турбухалера – всего 7%.

#### Зависимость функционирования ингалятора Изихейлер от инспираторного потока

Как известно, инспираторный поток существенно влияет на дозу ингаляционного препарата, доставленную в дыхательные пути больного с помощью ДПИ [20]. В симуляционном исследовании было установлено, что для эффективной работы ингалятора Изихейлер достаточно инспираторного потока 28 л/мин [21]. Исследования, проведенные в различных возрастных популяциях, продемонстрировали, что даже четырехлетние дети способны эффективно использовать Изихейлер [22–24]. Например, в исследовании К. Malstrom и соавт., включавшем 120 детей

в возрасте от 4 до 16 лет, было показано, что подавляющее большинство детей способны создавать достаточный инспираторный поток для оптимального функционирования устройства (средний поток 56 л/мин). Лишь у четырех детей инспираторный поток был меньше 28 л/мин [24]. Таким образом, Изихейлер может быть эффективно использован даже у больных, создающих относительно низкие инспираторные потоки, в том числе у детей, пожилых и больных с выраженной бронхиальной обструкцией [17].

#### Легочная депозиция препаратов при использовании ингалятора Изихейлер

Легочная депозиция различных препаратов, создаваемая ингалятором Изихейлер, была изучена в нескольких клинических исследованиях у здоровых добровольцев [25, 26] и больных бронхиальной астмой [27]. В работе М. Vidgren и соавт. сравнивали легочную депозицию сальбутамола после ингаляции препарата через ДАИ и Изихейлер у восьми здоровых добровольцев [25]. Для стандартизации доставки препарата ингаляции выполняли при одном и том же инспираторном потоке – около 40 л/мин. Легочная депозиция препарата, меченного радиоизотопной меткой  $^{99m}\text{Tc}$ , была несколько выше при использовании Изихейлера: 28,9% против 26,2% для ДАИ, а доля сальбута-

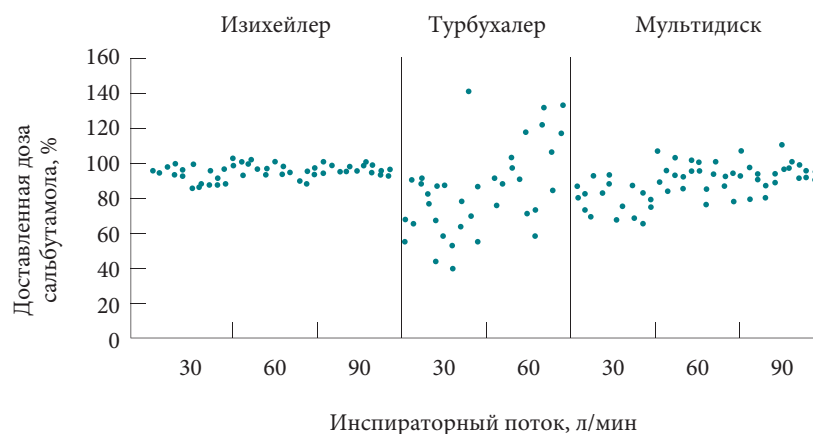


Рис. 4. Аккуратность и равномерность доз сальбутамола для трех ингаляторов

Таблица 2. Доля больных, считающих, что ингалятор Изихейлер проще и удобнее в использовании, чем ДАИ

Авторы исследования, год	Число участников исследования	Больные, отдавшие предпочтение ингалятору Изихейлер, n (%)
R. Tammivaara, E. Aalto, M. Lehtonen и соавт., 1997	72	62 (86)
M.M. Nieminen, M. Silvasti, P. Toivanen и соавт., 1995	87	71 (81)
M.M. Nieminen, M. Vidgren, K. Laurikainen и соавт., 1994	21	18 (86)
M. Silvasti, K. Laurikainen, M.M. Nieminen и соавт., 1993	19	13 (68)
M. Vidgre, M. Silvasti, P. Korhonen и соавт., 1995	40	28 (70)

мола, оставшегося в ингаляционном устройстве, – меньше – 7,2% против 10,9%. В другом исследовании также с помощью радиоизотопного метода у здоровых добровольцев сравнивали легочную депозицию беклометазона, создаваемую при ингаляции препарата через ДАИ со спейсером и через Изихейлер [26]. По данному параметру ингалятор Изихейлер достоверно превосходил ДАИ со спейсером: 18,9% против 11,2% ( $p < 0,05$ ), или по абсолютной массе «легочной» фракции препарата: 37,8 мкг против 28,0 мкг. И наконец, в третьем исследовании легочная депозиция сальбутамола у больных бронхиальной астмой при ингаляции через Изихейлер достигала 24% [27].

#### Эффективность ингалятора Изихейлер

Как уже отмечалось, ингалятор Изихейлер используется с такими препаратами, как будесонид и формотерол (а в ряде стран с сальбутамолом и беклометазоном). Клиническая биоэквивалентность данных препаратов, доставляемых в дыхательные пути больных при помощи ингалятора Изихейлер и других хорошо известных ингаляторов, была изучена во многих исследованиях. Во всех работах не было выявлено различий по клинической биоэквивалентности, то есть терапевтической эффективности препаратов. Так, А. Malinen и соавт. продемонстрировали эквивалентную клиническую эффективность 100 мкг сальбутамола, ингалируемого через Изихейлер, и 250 мкг тербуталидина, ингали-

руемого через Турбухалер [28]. Не было выявлено различий по терапевтической эффективности сальбутамола при использовании Изихейлера и Турбухалера у больных бронхиальной астмой после гистамин-индуцированного бронхоспазма [29]. Показана сходная клиническая биоэквивалентность будесонида, доставляемого с помощью ингаляторов Изихейлер и Турбухалер [30, 31], и беклометазона, доставляемого с помощью ингаляторов Изихейлер и Дискхалер и ДАИ со спейсером [32–34]. Также показана равная клиническая эффективность и безопасность формотерола у больных бронхиальной астмой при использовании ингаляторов Изихейлер и Аэролайзер [35, 36].

#### Предпочтения пациентов

Практически во всех проведенных исследованиях большинство пациентов с бронхиальной астмой (68–86%) более позитивно оценивали собственный опыт использования Изихейлера по сравнению с ДАИ (табл. 2) [37–41]. Причем основными аргументами в пользу Изихейлера стали простота и удобство использования. При сравнении Изихейлера и Дискхалера около 80% больных сочли Изихейлер более удобным для повседневного применения [42].

А. Ahonen и соавт. провели метаанализ, чтобы оценить восприятие ингалятора Изихейлер больными бронхиальной астмой [43]. Метаанализ был основан на девяти клинических исследованиях, включавших 802 больных

бронхиальной астмой, которые ингалировали сальбутамол или беклометазон при помощи ингаляторов Изихейлер, Турбухалер, Дискхалер и ДАИ со спейсером и без спейсера. В качестве параметров сравнения различных ингаляторов были выбраны простота использования ингалятора, простота обучения использованию устройства, простота дозирования, простота ингаляции и предпочтение больного. Во всех исследованиях была подтверждена терапевтическая эквивалентность различных ингаляторов, но практически по всем параметрам оценки пациенты назвали Изихейлер наиболее предпочтительным. Главное преимущество Изихейлера, по мнению больных, – простота использования ( $p < 0,001$ ). Общее предпочтение больных также достоверно чаще отдавалось ингалятору Изихейлер: 87% против 7% для ДАИ со спейсером ( $p < 0,001$ ) и 60% против 35% для Турбухалера ( $p < 0,01$ ). В исследовании J. Giner и соавт. сравнивали мнение 30 больных бронхиальной астмой, получавших регулярную терапию ингаляционными стероидами, о преимуществах трех ДПИ – Изихейлера, Турбухалера и Мультидиска [44]. В данном исследовании все больные использовали все типы ДПИ в течение одной недели, а затем оценивали каждый ингалятор по девяти пунктам (ощущение ингаляции, простота устройства, размер, вес, комфортный загубник, счетчик доз и др.). Максимально возможное число баллов для каждого ДПИ не могло превышать 90.



Наивысшую оценку получил Изихейлер (в среднем около 75 баллов), затем Мультидиск (67 баллов,  $p=0,02$ ) и Турбухалер (65 баллов,  $p=0,001$ ). По всем пунктам оценки Изихейлер получил наибольшее количество баллов. Ингалятор Изихейлер признали наилучшим 53% больных, Турбухалер – 27% и Мультидиск – 20% пациентов. Итак, основные преимущества ДПИ Изихейлер:

- максимальное сходство с ДАИ по форме и функционированию, что обеспечивает легкий переход от ДАИ к ДПИ;
- хорошая воспроизводимость доз (высвобождаемые дозы мало зависят от инспираторного потока);
- оптимальное функционирование при небольших инспираторных потоках – 28 л/мин и более (то есть ингалятор может применяться у детей, пожилых и больных с тяжелой бронхиальной обструкцией);
- обеспечение высокой легочной депозиции препаратов (до 29%);
- отсутствие различий по клинической биоэквивалентности препаратов, доставляемых в дыхательные пути с помощью Изихейлера и других известных ингаляторов;
- простота и удобство для повседневного применения (по мнению большинства больных). ☺

## Литература

1. *Tashkin D.P.* Dosing strategies for aerosol delivery to the airways // *Respir. Care*. 1991. Vol. 36. P. 977–988.
2. *Rau J.L.* The inhalation of drugs: advantages and problems // *Respir. Care*. 2005. Vol. 50. № 3. P. 367–382.
3. *Crompton G.K.* Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982. Vol. 119. P. 101–104.
4. *Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al.* Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 2. P. 542–550.
5. *Newman S.P., Weisz A.W., Talaee N., Clarke S.W.* Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique // *Thorax*. 1991. Vol. 46. № 10. P. 712–716.
6. *Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K.* Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. EDICI // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. № 5. P. 496–500.
7. *Smith I.J., Parry-Billings M.* The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 79–95.
8. *Авдеев С.Н.* Беклометазон в форме дозированного аэрозольного ингалятора Легкое Дыхание в терапии бронхиальной астмы // *Пульмонология и аллергология*. 2008. № 3 (30). С. 37–42.
9. *Price D., Thomas M., Mitchell G. et al.* Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metred dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metred dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97. № 1. P. 12–19.
10. *Авдеев С.Н.* Порошковые ингаляторы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2004. № 4 (15). С. 36–42.
11. *Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S.* Dry-powder inhalers // *Drug delivery to the lung* / Ed. by H. Bisgaard, C. O'Callaghan, G. Smaldone. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. P. 421–448.
12. *Newman S.P., Busse W.W.* Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. № 5. P. 293–304.
13. *Ashurst I.I., Malton A., Prime D., Sumbly B.* Latest advances in the development of dry powder inhalers // *Pharm. Sci. Technol. Today*. 2000. Vol. 3. № 7. P. 246–256.
14. *Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al.* Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. № 9. P. 2105–2109.
15. *Borgström L., Bondesson E., Morén F. et al.* Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. № 1. P. 69–73.
16. *Newman S.P., Hirst P.H., Pitcairn G.R.* Scintigraphic evaluation of lung deposition with a novel inhaler device // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001. Vol. 7. Suppl. 1. P. S12–14.
17. *Chrystyn H.* Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler // *Clin. Drug. Investig.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 175–183.
18. *Malinen A., Laurikainen K., Silvasti M. et al.* New model of Easyhaler is clinically equally effective as compared with the former model // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. Suppl. 25. P. 127s.
19. *Palander A., Mattila T., Karhu M., Muttonen E.* In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers, Buventol Easyhaler, Inspiry Turbuhaler and Ventoline Diskus // *Clin. Drug. Invest.* 2000. Vol. 20. P. 25–33.
20. *Vaananen A., Mattila T., Hanhineva P. et al.* In vitro particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. Suppl. 38. P. 3355.
21. *Vidgren M., Silvasti M., Vidgren P. et al.* Easyhaler® multiple dose powder inhaler – practical and effective alternative to the pressurised MDI // *Aerosol. Sci. Technol.* 1995. Vol. 22. P. 335–345.
22. *Koskela T., Malmstrom K., Sairanen U. et al.* Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. P. 1229–1233.
23. *Kaukonen K., Sorva R.* Peak inspiratory flow via a novel multi-dose powder inhaler in children // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. Suppl. 19. P. 208S.
24. *Malmstrom K., Sorva R., Silvasti M.* Application and efficacy of the multi-dose powder inhaler, Easyhaler, in children with asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999. Vol. 10. P. 66–70.
25. *Vidgren M., Arppe J., Vidgren P. et al.* Pulmonary deposition of 99mTc-labelled salbutamol particles in healthy

Пульмонология

- volunteers after inhalation from a metered-dose inhaler and from a multiple-dose powder inhaler // STP Pharm. Sci. 1994. Vol. 4. P. 29–32.
26. Newman S.P., Pitcairn G.R., Adkin D.A. et al. Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by Easyhaler dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer // J. Aerosol. Med. 2001. Vol. 14.
  27. Vidgren M., Arppe J., Vidgren P. et al. Pulmonary deposition and clinical response of <sup>99m</sup>Tc-labelled salbutamol inhaled from a novel multiple dose powder inhaler // Pharm. Res. 1994. Vol. 11. P. 1320–1324.
  28. Malinen A., Hedman J., Koskela T. et al. Salbutamol via Easyhaler® produces equivalent bronchodilation to terbutaline via Turbuhaler® following inhalation of a single dose of equipotent β<sub>2</sub>-sympathomimetic // Clin. Drug. Invest. 2000. Vol. 20. P. 165–171.
  29. Zetterstrom O., Lahelma S., Keski-karhu J. et al. Salbutamol via Easyhaler is at least as effective as salbutamol via Turbuhaler in the treatment of histamine-induced bronchoconstriction // Respir. Med. 2000. Vol. 94. P. 1097–1102.
  30. Vanto T., Hamalainen K.M., Vahteristo M. et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children // J. Aerosol. Med. 2004. Vol. 17. P. 15–24.
  31. Schweisfurth H., Malinen A., Koskela T. et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid naive asthmatic patients // Respir. Med. 2002. Vol. 96. P. 599–606.
  32. Vidgren P., Silvasti M., Poukkula A. et al. Easyhaler powder inhaler ± a new alternative in the anti-inflammatory treatment of asthma // Acta Ther. 1994. Vol. 20. P. 117–131.
  33. Hamalainen K.M., Malinen A., Granander M. et al. Assessment of the systemic effects of beclomethasone dipropionate inhaled via Easyhaler or via Diskhaler in healthy male volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 56. P. 625–629.
  34. Wettengel R., Laurikainen K., Silvasti M. et al. Therapeutic equivalence and acceptability of two multidose powder inhalers in the treatment of asthma // Respiration. 2000. Vol. 67. P. 77–82.
  35. Randell J., Saarinen A., Walamies M. et al. Safety of formoterol after cumulative dosing via Easyhaler and Aerolizer // Respir. Med. 2005. Vol. 99. P. 1485–1493.
  36. Dubakiene R., Nargela R., Sakalauskas R. et al. Clinically equivalent bronchodilatation achieved with formoterol delivered via Easyhaler and Aerolizer // Respiration. 2006. Vol. 73. № 4. P. 441–448.
  37. Vidgren M., Silvasti M., Korhonen P. et al. Clinical equivalence of a novel multiple dose inhaler versus a conventional metered dose inhaler on bronchodilating effects of salbutamol // Arzneimittelforschung. 1995. Vol. 45. № 1. P. 44–47.
  38. Silvasti M., Laurikainen K., Nieminen M.M. et al. Single dose comparison between a novel multiple dose powder inhaler and a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients // Acta Ther. 1993. Vol. 19. P. 125–135.
  39. Nieminen M.M., Vidgren M., Laurikainen K. et al. Easyhaler, a novel multiple dose powder inhaler: clinically equivalent to salbutamol metered dose inhaler and easier to use // Respiration. 1994. Vol. 61. № 1. P. 37–41.
  40. Tammivaara R., Aalto E., Lehtonen M. et al. Comparison of a novel salbutamol multidose powder inhaler with a salbutamol multidose inhaler in patients with asthma // Curr. Ther. Res. 1997. Vol. 58. P. 734–744.
  41. Nieminen M.M., Silvasti M., Toivanen P. et al. Clinical efficacy, tolerability and acceptability of a novel multiple dose powder inhaler in beclomethasone dipropionate treatment of adult asthmatic patients // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8. Suppl. 19. P. 200S.
  42. Laurikainen K., Silvasti M., Calderon P. et al. Comparison of bronchodilating effects of two salbutamol dry powder inhalers in asthmatic patients // Arzneimittelforschung. 1997. Vol. 47. № 1. P. 44–46.
  43. Ahonen A., Leinonen M., Ranki-Pesonen M. Patient satisfaction with Easyhaler® compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: a meta-analysis // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2000. Vol. 61. P. 61–73.
  44. Giner J., Torrejón M., Ramos A. et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers // Arch. Bronconeumol. 2004. Vol. 40. № 3. P. 106–109.

### Advantages of using Easyhaler, a device-metered dry powder inhaler

S.N. Avdeyev

Research Institute of Pulmonology Federal Medical and Biological Agency of Russia

Contact person: Sergey Nikolayevich Avdeyev, serg\_avdeev@list.ru

*A dry powder inhaler (DPI) Easyhaler belongs to a multi-dose reservoir DPI. Externally, Easyhaler more resembles a metered dose inhaler (MDI) than other DPI. Such similarity provides an easy transition from MDI to DPI. The main advantages of Easyhaler are good dose reproducibility (dose dispensing slightly depends on inspiratory flow), proper functioning of inhaler even with low inspiratory flows (28 L/min or more), i.e. this inhaler may be applied by children and elderly persons as well as patients with severe bronchial obstruction, and high lung deposition of drugs (up to 29%). Most patients consider Easyhaler as simple and convenient device for everyday use.*

**Key words:** metered dose inhaler, dry powder inhaler, Easyhaler



# XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ, IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР  
14–16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

## Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийского форума по редким болезням и IV Форума детских медицинских сестер**. Программа конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

**На церемонии открытия конгресса – 14 февраля 2014 года в 18.00** – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса** на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие).

**На церемонии закрытия конгресса – 16 февраля 2014 года** – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

**Заявки** на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2013 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2013 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru), [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru), [www.kdcenter.ru](http://www.kdcenter.ru), [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

Адрес оргкомитета конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)

## 21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14–16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

### Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65, e-mail: [zmir@sumail.ru](mailto:zmir@sumail.ru)



# Ингавирин, Зитролид и Флорацид в лечении больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта

Тема симпозиума «ЛОР-инфекции вчера, сегодня, завтра. Эволюция возбудителей и прогресс терапии. Идем ли мы в ногу со временем?», организованного и проведенного при поддержке компании «Валента Фарм», стала традиционной для многих крупных конференций с участием врачей-оториноларингологов. В рамках II Петербургского форума оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 24 апреля 2013 г.) крупнейшие отечественные эксперты – профессор В.М. Свистушкин, профессор Г.Н. Никифорова и профессор С.В. Рязанцев – обсудили актуальные вопросы лечения ЛОР-инфекций.



Профессор  
В.М. Свистушкин

Доклад заведующего кафедрой оториноларингологии ФУВ ГУ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, главного оториноларинголога Московской области, д.м.н., профессора Валерия Михайловича

## Осложнения ОРВИ в практике оториноларинголога

СВИСТУШКИНА был посвящен роли инфекций вирусной этиологии в развитии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и современным подходам к их лечению. Весьма показательны в этой связи итоги эпидемиологического сезона 2012–2013 гг. В апреле текущего года в Китае отмечена вспышка гриппа, ассоциированного с новым штаммом вируса H7N9 (так называемого птичьего гриппа), который в отличие от H5N1 может протекать у домашней птицы бессимптомно, что многократно увеличивает риск его мутаций и распространения. Вакцины от этого гриппа пока не существует. В США эпидемией гриппа было охвачено 50 штатов, причем у большинства заболевших

выявлен вирус гриппа H3N2. В Европе, в том числе в России, ситуация была иной – преобладал вирус пандемического гриппа А (H1N1). Например, в такой небольшой стране, как Чехия, от осложнений, вызванных гриппом А (H1N1), к февралю 2013 г. умерли 18 человек, 106 больных в тяжелом состоянии находились в отделениях интенсивной терапии, было закрыто большинство школ, в некоторых классах болели до 88% учащихся. В Московской области, по данным докладчика, от осложнений гриппа А (H1N1) скончались 3 человека, в Москве летальных исходов зарегистрировано не было. В отличие от «стандартного» сезонного гриппа, для которого





## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

характерно преобладание общих симптомов над местными, при пандемическом гриппе А (H1N1) отмечается сочетание местных и системных проявлений. При этом в наибольшей степени выражены катаральные симптомы, что должно вызывать повышенную настороженность у врачей-оториноларингологов, особенно с учетом данных НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Согласно этим данным, в этиологической структуре заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) на долю гриппа приходится 40%. Свой вклад в заболеваемость ОРВИ вносят и другие вирусы – респираторно-синцитиальный, аденовирусы, парагрипп, а также новые вирусы – человеческий метапневмовирус (human metapneumovirus, hMPV) и человеческий бокавирус (human bocavirus, hBoV), которые становятся причиной ОРЗ у детей в 14% случаев<sup>1</sup>. Именно hMPV в 60% случаев может быть причиной острого среднего отита у детей младше трех лет, а hBoV – приводить к обострению заболеваний, вызванных другими возбудителями, обеспечивая более тяжелую вирусную нагрузку. В целом, как отметил профессор В.М. Свистушкин, для эпидемиологического сезона 2012–2013 гг. в России было характерно циркулирование, наряду с вирусами гриппа, вирусов негриппозной этиологии. Самое частое проявление ОРВИ – риносинусит. По данным ком-

пьютерной томографии околоносовых пазух, он диагностируется у 87% больных с симптомами простуды продолжительностью более 48 часов. При этом у 98% больных острый синусит вызван именно вирусной инфекцией и лишь у 1–2% – бактериальной. В свою очередь синуситы опасны орбитальными и внутричерепными осложнениями. Согласно зарубежным данным, орбитальные осложнения развиваются у 10–22% детей с острым синуситом, внутричерепные – у 1,4–2,1%<sup>2</sup>. Значителен вклад вирусов и в развитие острого тонзиллофарингита: у детей они выступают в качестве этиологического фактора в 15–40% случаев, у взрослых – в 30–45%. Для сравнения: только в 15% случаев причиной заболевания у взрослых является бета-гемолитический стрептококк<sup>3</sup>. Недавно было установлено, что вирусы играют важную роль в развитии хронического аденоидита, хронического тонзиллита, а также гипертрофии небных миндалин. У 97,5% обследованных детей с хронической аденоидитной патологией (без признаков ОРЗ) были обнаружены геномы вирусов<sup>4</sup>. Доказано, что присутствие РНК-содержащих вирусов HRV (human rhinovirus) и HEV (human enterovirus) в аденоидах (55,4%) и небных миндалинах (49,6%) способствует их гипертрофии. По данным российских авторов, при рецидивирующем ложном крупе в 24% случаев выявля-

Быстро начатое лечение противовирусными препаратами (даже при отсутствии положительного подтверждающего теста) способствует облегчению степени тяжести болезни, повышению вероятности выживания и снижению риска развития осложнений гриппа.

лись два вирусных возбудителя, в 26% – три возбудителя и в 24% – четыре<sup>5</sup>.

Доказано, что вирус гриппа может усиливать роль пневмококка в развитии острого среднего отита<sup>6</sup>, а вакцинация против гриппа снижает заболеваемость острым средним отитом у детей<sup>7</sup>. Что же делать, если «простуда» уже началась?

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) быстро начатое лечение противовирусными препаратами (даже при отсутствии положительного подтверждающего теста) способствует облегчению степени тяжести болезни, повышению вероятности выживания и снижению риска развития осложнений гриппа. С учетом того, что именно вирусы являются главным этиологическим фактором острого риносинусита, при умеренно выраженных симптомах допускается отсрочка

<sup>1</sup> Hustedt J.W., Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: How human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children // *Yale J. Biol. Med.* 2010. Vol. 83. № 4. P. 193–200.

<sup>2</sup> Wald E.R. Sinusitis // *Pediatric Infectious Diseases Principles and Practice.* 2002. Vol. 1. № 7. P. 60–70.

<sup>3</sup> Pichichero M.E. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment // *Ann. Emerg. Med.* 1995. Vol. 25. № 3. P. 390–403.

<sup>4</sup> Proenca-Modena J.L., Pereira Valera F.C., Jacob M.G. et al. High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 8. e42136.

<sup>5</sup> Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Селькова Е.П. и др. Данные эндоскопического и вирусологического обследования детей с повторными и рецидивирующими «крупными» // *Педиатрия.* 2010. Т. 89. № 5. С. 87–90.

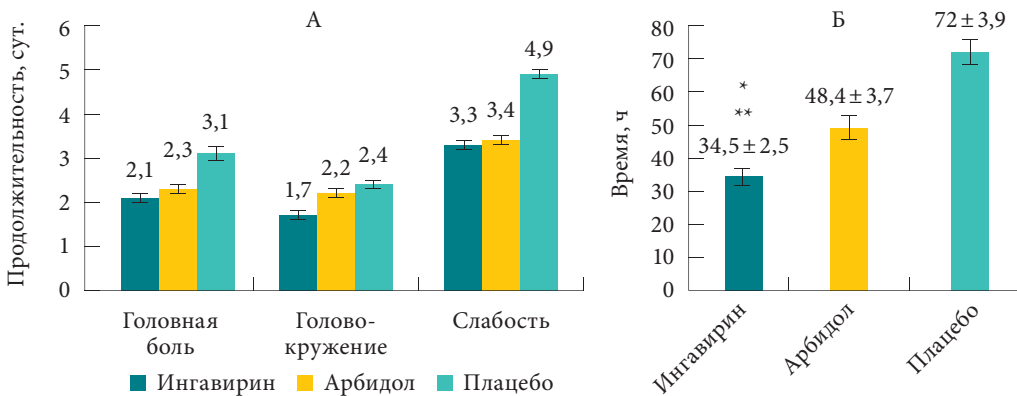
<sup>6</sup> Short K.R., Diavatopoulos D.A., Thornton R. et al. Influenza virus induces bacterial and nonbacterial otitis media // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 204. № 12. P. 1857–1865.

<sup>7</sup> Ozgur S.K., Beyazova U., Kemaloglu Y.K. et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006. Vol. 25. № 5. P. 401–404.



Таблица 1. Резистентность штаммов вирусов гриппа к этиотропным препаратам в эпидемиологическом сезоне 2010–2011 гг., %

Штаммы вирусов гриппа	Ремантадин	Арбидол	Тамифлю	Реленза	Ингавирин
A (H1N1)	0	0	90	0	0
A (H1N1)v	100	0	< 1	0	0
A (H3N2)	89	0	0	0	0
B	Не чувствителен	0	0	0	0



\* Достоверность различий между Ингавирином и плацебо (p < 0,001).  
 \*\* Достоверность различий между Ингавирином и Арбидолом (p < 0,001).

Рис. 1. Продолжительность симптомов интоксикации (А) и лихорадочного периода (Б) у больных гриппом на фоне терапии Ингавирином в сравнении с Арбидолом и плацебо

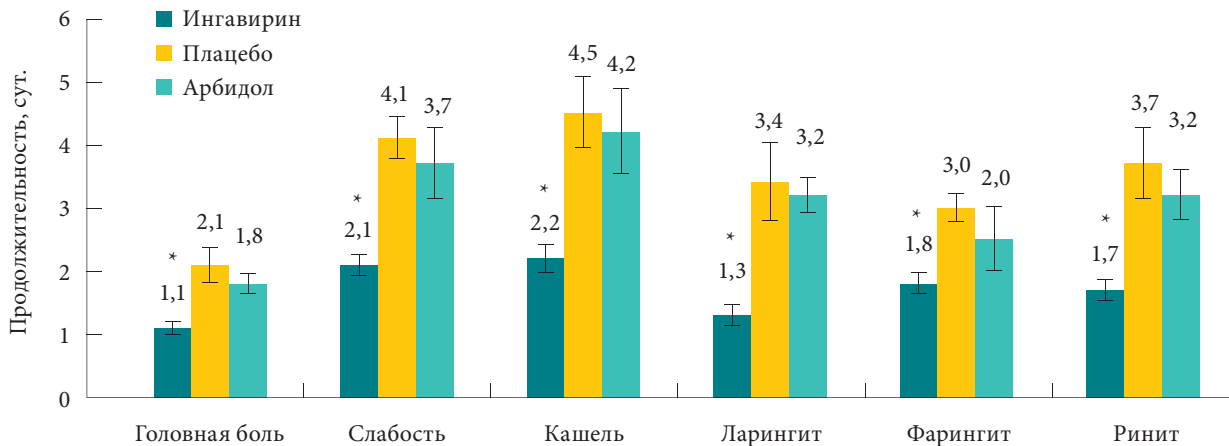
назначения антимикробной терапии при условии обязательной повторной оценки состояния и незамедлительного назначения антибиотиков при ухудшении или отсутствии улучшения после 7 дней симптоматической терапии<sup>8</sup>. Более строгие показания к назначению системных антибиотиков приняты в отношении острого бактериального риносинусита<sup>9</sup>. При боли в горле также рекомендуется избегать необоснованного назначения антимикробной терапии (в российской клинической практике доля необоснованных назначений антибиотиков при боли в горле составляет 71%<sup>10</sup>). Применяется выжидательная тактика лечения острого среднего отита (у детей в возрасте старше двух лет при нетяжелом течении заболевания): в течение 24–48 часов используется только общая и местная симптоматическая терапия (анальгетики, ушные капли и др.).

Применение противовирусных препаратов при гриппе и других ОРВИ на более ранних сроках заболевания (оптимальными считаются первые 2 суток болезни) сокращает длительность и тяжесть заболевания, а также частоту осложнений. По данным Л.В. Колобухиной, в отсутствие этиотропной терапии частота развития осложнений у пациентов с гриппом составила 26,7%, а у пациентов, получивших противовирусную терапию, – 2,5%. В этой связи, как подчеркнул докладчик, роль эффективной противовирусной терапии трудно переоценить. В настоящее время средства этиотропной терапии представлены в основном тремя классами химиопрепаратов: производными адамантана (например, римантадин), ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа А и В (занамивир, осельтамивир) и производными индола (умифеновир). Однако феномен ре-

зистентности, присущий специфическим противовирусным средствам (табл. 1), отсутствие солидной доказательной базы в отношении применения интерферонов и их индукторов, низкая комплаентность пациентов значительно ограничивают возможности лечения гриппа. В качестве препаратов базисной антивирусной терапии профессор В.М. Свистушкин рекомендовал только три препарата, которые обладают высокой противовирусной активностью и эффективность которых подтверждена данными доказательной медицины, – осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза) и Ингавирин. Отечественный препарат Ингавирин отличается уникальным механизмом действия. Эффективность Ингавирина подтверждена многочисленными исследованиями *in vitro* и *in vivo*, проведенными НИИ гриппа (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (Москва), НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (Москва). Так, в работе Л.В. Колобухиной и соавт. продемонстрирована четкая тенденция к снижению продолжительности симптомов сезонного гриппа у 90,9% пациентов с неосложненным гриппом, принимавших Ингавирин в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Прием Ингавирина в первые 24–36 часов болезни достоверно уменьшал продолжительность лихорадочного периода (34,5 часа) по сравнению с таковой при приеме плацебо (72 часа) и Арбидола (48,4 часа). Анализ частоты и продолжительности проявления основных симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость) в сравниваемых группах показал достоверное снижение тяжести заболевания при приеме Ингавирина (рис. 1), что подтверждали и данные вирусологических исследований. Нежелательные явления при лечении Ингавирином не выявлены<sup>11</sup>.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»



\* Достоверность различий между группой Ингавирина и группами плацебо и Арбидола ( $p < 0,001$ ).

Рис. 2. Продолжительность основных симптомов ОРВИ негриппозной этиологии на фоне терапии Ингавирином в сравнении с Арбидолом и плацебо

В другой работе было показано, что применение Ингавирина способствует более быстрой элиминации вируса гриппа: на 2-й день лечения вирус не выделялся у 36,4% больных, принимавших Ингавирин, тогда как в группах плацебо и Арбидола этот показатель составлял 20 и 12,5% соответственно<sup>12</sup>.

Благодаря универсальному механизму действия Ингавирин демонстрирует высокую эффективность в отношении ОРВИ негриппозной этиологии, что очень важно, если учитывать роль этих вирусов в развитии острого риносинусита, острого тонзиллофарингита, хронической аденонозиллярной патологии, рецидивирующего ложного крупа (рис. 2)<sup>12</sup>.

Данные клинических исследований, выполненных в НИИ по

изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе в 2011 г., продемонстрировали способность Ингавирина потенцировать действие ампициллина и левофлоксацина, ускоряя процесс разрешения вторичной бактериальной инфекции. В ходе другого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было показано, что Ингавирин эффективен и в качестве экстренной внутриочаговой профилактики в период повышения заболеваемости гриппом и другими ОРВИ у взрослого населения<sup>13</sup>.

Подводя итоги, профессор В.М. Свистушкин акцентировал внимание участников симпозиума на следующих моментах:

✓ ранняя противовирусная терапия позволяет уменьшить тяжесть гриппа и ОРВИ, мини-

мизировать риск развития осложнений и летального исхода;

- ✓ Игавирин эффективен при гриппе, независимо от этиологии, включая пандемический грипп А (H1N1) pdm 09;
- ✓ результаты исследований позволяют рекомендовать Ингавирин для лечения других ОРВИ (кроме гриппа), а также их бактериальных осложнений;
- ✓ предстоит дальнейшая работа по выявлению роли новых вирусов при ОРЗ, разработке способов лечения заболеваний, вызванных новыми вирусами. В связи с этим применение Ингавирина в широкой клинической практике, благодаря универсальности противовирусного механизма препарата и малой вероятности развития резистентности, представляется перспективным.

<sup>8</sup> Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 137. № 3. Suppl. P. S1–S31.

<sup>9</sup> Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // Clin. Infect. Dis. 2012. Vol. 54. № 8. P. e72–e112.

<sup>10</sup> Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Терапевтический архив. 2004. Т. 76. № 5. С. 45–51.

<sup>11</sup> Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 3. С. 51–54.

<sup>12</sup> Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых // Справочник поликлинического врача. 2010. № 9. С. 22–27.

<sup>13</sup> Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин® // Пульмонология. 2012. № 4. С. 62–69.

оториноларингология



Профессор  
Г.Н. Никифорова

Риносинуситы занимают лидирующую позицию среди инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. «В нашей стране порядка 16% населения страдают той или иной формой риносинусита», – такие статистические данные привела д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФУВ ГУ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского» Галина Николаевна НИКИФИРОВА. Риносинуситы не случайно считаются междисциплинарной проблемой, поскольку тесно связаны с обострением бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также с декомпенсацией дру-

**Острые и хронические риносинуситы – что мы о них знаем?**

гих органов и систем. Они могут привести к развитию таких серьезных осложнений, как риносинусогенный менингит, экстрадуральный абсцесс, абсцессы мозга, мозжечка, менингоэнцефалит, арахноидит и др. Ключевую роль в лечении бактериальных риносинуситов играют антибиотики, которые должны назначаться в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Европейское соглашение по риносинуситам и полипозу носа (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) 2012 г. ужесточило критерии использования антибиотиков. Теперь для их назначения необходимо наличие трех и более симптомов (гнойные выделения из носа, выраженная боль в области лица, лихорадка, повышение уровня С-реактивного белка и др.). Обострения хронического риносинусита рекомендовано лечить как острый риносинусит<sup>14</sup>. Первоочередной задачей врача является дифференциальная диагностика вирусного и бактериального синусита. Следующая задача – выявление пациентов, которым показана антибиоти-

котерапия. Выбор антибиотика осложняется ростом устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Полученные в ходе исследований данные об антибиотикорезистентности позволяют сделать эмпирическую антибиотикотерапию максимально эффективной и поставить ее на научные основы (табл. 2). Известно, что в настоящее время среди возбудителей острого риносинусита доминируют *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* (рис. 3)<sup>15</sup>. У больных острым и хроническим риносинуситом выявляется высокий удельный вес представителей атипичной микрофлоры – 7–12%<sup>16</sup>. Как правило, для хронического риносинусита характерно суперинфицирование антибиотикорезистентной флорой, отличной от микробного пейзажа острого риносинусита, на фоне ряда патоморфологических изменений слизистой оболочки полости носа. Сложной терапевтической проблемой является способность микроорганизмов формировать биопленки, снижающие эффективность эрадикации возбу-

Таблица 2. Эмпирический выбор антибиотика по возбудителю

Антибиотик	Пневмококки	Гемофильная палочка	Атипичные возбудители
Пенициллин	+++	-	-
Амоксициллин	+++	++	-
Амоксициллин/клавуланат	+++	+++	-
Ко-тримоксазол	+	+	-
Гентамицин	+	+++	-
Цефалоспорины II–IV поколений	+++	+++	-
Макролиды	+++	+	+++
Неомакролиды	+++	++	+++
Фторхинолоны I–II поколений	+	+++	+++
Фторхинолоны III–IV поколений	+++	+++	+++



Рис. 3. Этиология острого риносинусита



## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

дителей, поскольку некоторые антибактериальные препараты не могут проникать внутрь биопленки и полностью уничтожать бактериальные клетки.

Отчасти в формировании устойчивости возбудителей к антибиотикам виноваты сами пациенты, самопроизвольно прекращающие терапию или не соблюдающие режим дозирования лекарственных средств. В этой связи представляет интерес исследование J. Cockburn и соавт., доказавших, что приверженность пациентов лечению напрямую зависит от режима приема препарата. Так, при приеме препарата 1 раз в сутки режим соблюдают 95% пациентов, 2 раза – 76%, 3 раза – 75%, 4 раза – 58%. Увеличение кратности приема лекарственного средства даже на 1 раз в сутки повышает вероятность нарушения пациентом режима терапии на 72%<sup>17</sup>. Правильно подобранный для лечения риносинусита антибиотик должен быть высокоэффективным, хорошо накапливаться в очаге воспаления, быть безопасным и удобным в применении. Назначать препарат необходимо с учетом сведений о предшествующей антибиотикотерапии. Доказано, что адекватная антибиотикотерапия острых бактериальных синуситов снижает риск клинической неудачи более чем на 70%<sup>18,19</sup>, предотвращая хронизацию процесса и развитие серьезных осложнений<sup>19–21</sup>.

Рациональная антимикробная терапия острого и хронического риносинусита предполагает использование аминопенициллинов как препаратов для первой линии терапии. В качестве альтернативного препарата при остром синусите рекомендовано применение цефуроксима, кларитромицина или азитромицина, при обострении хронической формы заболевания – левофлоксацина или моксифлоксацина. В частности, препарат Зитролид® (азитромицин), выпускаемый компанией «Валента Фарм», эффективен в отношении всех возможных респираторных патогенов (табл. 3). Кроме того, была доказана биоэквивалентность Зитролида оригинальному препарату азитромицина Сумамед, что позволяет рекомендовать Зитролид всем пациентам, имеющим показания к назначению азитромицина.

По спектру своего действия азитромицин не только не уступает традиционным бета-лактамам антибиотикам, но и оказывает особый эффект в отношении атипичных возбудителей, – способность проникать внутрь клетки позволяет ему воздействовать на хламидии, а также на локализующиеся на клеточной мембране микоплазмы. Чрезвычайно важно, что резистентность пневмококков к азитромицину на сегодняшний день не имеет клинического значения. Согласно данным НИИ

Таблица 3. Сравнительная антимикробная эффективность азитромицина и амоксициллина

Возбудитель респираторной инфекции	Азитромицин	Амоксициллин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	-

антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, участвовавшего в исследовании ПеГАС-III (многоцентровое исследование антимикробной резистентности пневмококков, гемофил, группы А стрептококков, моракселл), в течение 10 лет (1999–2009 гг.) она не претерпела изменений.

В качестве эмпирической антибиотикотерапии риносинуситов можно также использовать современные фторхинолоны, не способствующие селекции резистентности *S. pneumoniae* и сохраняющие активность в отношении возбудителей, резистентных к пенициллину и макролидам. Отдельного внимания заслуживает препарат Флорацид (левофлоксацин) – фторхинолон III поколения, выпускаемый в России компанией «Валента

<sup>14</sup> Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinology. 2012. Vol. 50. Suppl. 23. P. 1–298.

<sup>15</sup> Строчанский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита: Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 4. С. 337–349.

<sup>16</sup> Строчанский Л.С., Богомильский М.П. Антибактериальная терапия синуситов у детей // Детский доктор. 2001. № 1. С. 32–33.

<sup>17</sup> Cockburn J., Gibberd R.W., Reid A.L., Sanson-Fisher R.W. Determinants of non-compliance with short-term antibiotic regimens // Br. J. Med. 1987. Vol. 295. № 6602. P. 814–818.

<sup>18</sup> Benninger M.S., Sedory Holzer S.E., Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000. Vol. 122. № 1. P. 1–7.

<sup>19</sup> Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 9, March 1999. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD. <http://text.nlm.nih.gov/fters/dbaccess/sinusum>.

<sup>20</sup> Cohen J.T., Hochman I.I. II, DeRowe A., Fliss D.M. Complications of acute otitis media and sinusitis // Curr. Infect. Dis. Rep. 2000. Vol. 2. № 2. P. 130–140.

<sup>21</sup> Kaiser L., Morabia A., Stalder H. et al. Role of nasopharyngeal culture in antibiotic prescription for patients with common cold or acute sinusitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. Vol. 20. № 7. P. 445–551.

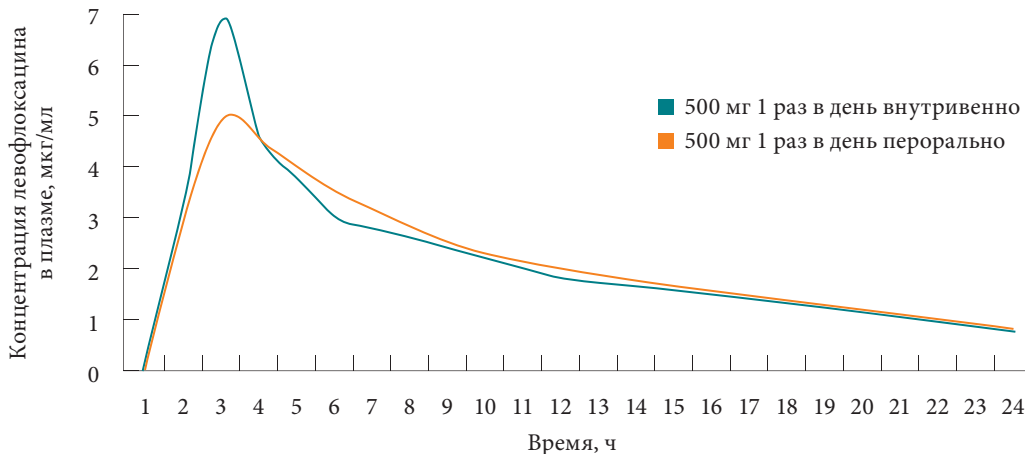


Рис. 4. Динамика концентрации в крови левофлоксацина *per os* (Флорацид) и парентеральных форм в течение суток после приема

Фарм». Благодаря своему механизму действия Флорацид во многих случаях сохраняет активность в отношении возбудителей, резистентных к другим классам antimicrobных препаратов<sup>22, 23</sup>. Флорацид эффективен в отношении всех возбудителей риносинусита – как типичных, так и нетипичных – и является оптимальным выбором для эмпирической терапии при подозрении на смешанные инфекции (сочетание риносинусита и хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы).

Еще одним достоинством Флорацида является его способность действовать так же быстро и эффективно, как парентеральные формы левофлоксацина, что дает возможность замены парентеральной формы препарата на пероральную (рис. 4).

Флорацид обладает оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, позволяющими

назначать его один раз в сутки, что особенно важно для амбулаторных пациентов. Будучи респираторным фторхинолоном III поколения, левофлоксацин «прописан» в Клинических рекомендациях Российского общества ринологов<sup>24</sup>, в EPOS 2007 и 2012 гг., а также в Руководстве по ринологии<sup>25</sup>.

При лечении бактериального риносинусита левофлоксацин (Флорацид) может выходить на первый план в следующих случаях:

- риносинусит среднетяжелого и тяжелого течения;
- первичная терапия бета-лактамами или макролидами оказалась неэффективной;
- частые обострения (более четырех в год);
- наличие гиперчувствительности к другим антибактериальным препаратам;
- наличие сопутствующих хронических заболеваний;
- возраст старше 60 лет.

Исследования, проведенные в МНПЦ оториноларингологии им. Л.И. Свержевского и на кафедре оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, показали более высокую эффективность и безопасность Флорацида по сравнению с амоксициллином/клавуланатом в лечении острого гнойного гайморита. Результаты исследования, в котором изучали эффективность препарата в биопленках, показали, что Флорацид эффективен как на стадии формирования микробного сообщества, так и при действии на бактерии в составе уже зрелой биопленки<sup>26</sup>.

Флорацид отличается удобным режимом дозирования (500 мг 1 р/сут для лечения острого и хронического синусита; в любое время, независимо от приема пищи) и формой выпуска (10 таблеток достаточно для полного курса лечения острого респираторного риносинусита), что наряду с такими характеристиками препарата, как высокая эффективность, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость, способствует сохранению у пациентов высокого уровня приверженности лечению.

В заключение профессор Г.Н. Никифорова отметила, что в отсутствие сведений о причинах и механизме хронического риносинусита, а также методов исцеляющего лечения на современном этапе развития оториноларингологии это заболевание представляет серьезную проблему. Однако короткие курсы пероральных антибиотиков позволяют добиться ремиссии заболевания и повысить качество жизни пациентов.

<sup>22</sup> Zhanel G.G., Fontaine S., Adam H. et al. A review of new fluoroquinolones: Focus on their use in respiratory tract infections // *Treat. Respir. Med.* 2006. Vol. 5. № 6. P. 437–465.

<sup>23</sup> Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // *Clin. Pharmacokinet.* 1997. Vol. 32. № 2. P. 101–119.

<sup>24</sup> Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов, 2008. 25 с.

<sup>25</sup> Руководство по ринологии / под ред. Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова. М.: Литтерра, 2011. 960 с.

<sup>26</sup> Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Тец Г.В. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов // *Consilium medicum.* 2008. Т. 10. № 4. С. 110–114.



## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

### Фторхинолоны: мифы и реальность. Возможности применения в оториноларингологии

Как отметил в начале своего выступления главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессор Сергей Валентинович РЯЗАНЦЕВ (Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи), цель антимикробной терапии – эрадикация возбудителя. Тактическая задача антимикробной терапии связана с выбором антибиотика, характеризующегося наибольшей терапевтической эффективностью для обеспечения адекватности лечения, а решение стратегической задачи предполагает ограничение селекции и распространения антибиотикорезистентных штаммов, обеспечение эффективности эмпирической терапии и снижение затрат здравоохранения.

В 2012 г. Экспертный совет Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов констатировал кризис антимикробной терапии, обусловленный неуклонным ростом антибиотикорезистентности, глобальным распространением резистентных штаммов, избыточным применением антибиотиков в лечебных учреждениях и амбулаторной практике, а также неконтролируемым использованием в агроиндустрии<sup>27</sup>. Все это привело к резкому уменьшению объема работ по созданию и внедрению в клиническую практику новых антибактериальных препаратов.

Главным критерием выбора антибиотика является чувствительность к ним основных возбудителей респираторных инфекций – *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. В этой связи наиболее эффективными противомикробными препаратами считаются бета-лактамы, макролиды

и фторхинолоны. Препараты каждой группы характеризуются как преимуществами, так и недостатками. Профессор С.В. Рязанцев остановился на преимуществах и мнимых недостатках фторхинолонов. Один из мифов гласит: все поколения фторхинолонов одинаковы и до сих пор эффективны. Как известно, фторхинолоны подразделяются на так называемые старые (классические) и новые. Новые фторхинолоны называют также респираторными, поскольку они создавались для лечения двух основных заболеваний – синусита и пневмонии. Из респираторных фторхинолонов в клинической практике наиболее широко применяются левофлоксацин и моксифлоксацин. Старые фторхинолоны уже выработали свой ресурс и не проявляют активности в отношении основных возбудителей респираторной инфекции. А новый фторхинолон III поколения – левофлоксацин, разработанный в конце 1980-х гг. в Японии, – обладает широким спектром антимикробной активности. Его эффективность доказа-



Профессор С.В. Рязанцев

на в отношении типичных и нетипичных возбудителей (табл. 4). Согласно еще одному мифу применение фторхинолоновых препаратов связано с большим числом побочных эффектов и имеет много противопоказаний. Левофлоксацин разрешен к применению с 18 лет, характеризуется хорошей переносимостью и незначительным риском нежелательных явлений, отмеченных при применении других антибиотиков. На сегодняшний день препарат Флорацид (левофлоксацин) – один из лидирующих фторхинолонов на отечественном рынке, поскольку демонстриру-

Таблица 4. Спектр антимикробной активности левофлоксацина

Возбудитель	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл
Грамположительные микроорганизмы	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,78
Грамотрицательные микроорганизмы	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12
<i>Escherichia coli</i>	0,06
Атипичные микроорганизмы	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06

<sup>27</sup> Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М., 2012. 92 с.



оториноларингология

ет отличную переносимость при длительном приеме. Доказано, что переносимость левофлоксацина в 3 раза лучше по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. Кроме того, Флорацид характеризуется благоприятным профилем безопасности. При назначении пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Противопоказаниями к назначению Флорацида являются гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам; эпилепсия; поражения сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами; детский и подростковый возраст (до 18 лет); беременность и период лактации.

Следующий миф, который развенчал докладчик, связан с убеждением, что применение фторхинолонов неминуемо ведет к нарушению формирования хрящевой ткани у детей и подростков. Действительно, применение фторхинолонов не рекомендуется в период формирования костно-суставной системы. Именно поэтому препарат разрешен к применению с 18 лет. Однако, как пояснил профессор С.В. Рязанцев, клинический опыт и специальные исследования использования фторхинолонов в педиатрии не подтвердили риск повреждения костно-суставной системы, в связи с чем допускается назна-

чение фторхинолонов детям по жизненным показаниям.

Докладчик также развенчал миф о том, что при приеме фторхинолонов необходимо длительное время избегать попадания на кожу солнечных лучей. Избегать прямого воздействия ультрафиолетовых лучей следует лишь во время применения препарата и в течение трех дней после окончания лечения.

ние фторхинолонов и, как следствие, медленное развитие к ним резистентности у микроорганизмов позволят сохранить эту группу препаратов для эффективной терапии инфекционных заболеваний в течение длительного времени. «Многолетний опыт применения левофлоксацина в практике лечения тяжелых форм синусита оправдал себя с клинической точки зрения. Препарат Флорацид

Препарат Флорацид (левофлоксацин), выпускаемый в нашей стране с 2005 г., уже доказал свою эффективность и безопасность в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, что позволило ему занять одну из лидирующих позиций среди фторхинолонов на отечественном рынке.

Профессор С.В. Рязанцев признал мнение о том, что группа респираторных фторхинолонов сможет сохранять высокую эффективность в течение длительного времени. Именно поэтому респираторные фторхинолоны остаются препаратами выбора при неэффективности антибиотиков первой линии терапии. Но только рациональное, «бережное» использова-

(левофлоксацин), выпускаемый в нашей стране с 2005 г., уже доказал свою эффективность и безопасность в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, что позволило ему занять одну из лидирующих позиций среди фторхинолонов на отечественном рынке», – подчеркнул докладчик, завершая выступление.

### Заключение

Значительное распространение воспалительных заболеваний респираторного тракта обуславливает актуальность рационального, в том числе этиотропного, лечения. Ввиду роста устойчивости возбудителей к специфическим противовирусным и противомикробным препаратам при подборе этиотропной терапии следует учитывать не только наличие доказательной базы в отношении эффективности и безопасности лекарственного средства, но

и чувствительность предполагаемого возбудителя заболевания. Согласно представленным на симпозиуме данным, препаратом выбора для базисной противовирусной терапии является Ингавирин, характеризующийся универсальным механизмом действия, что делает его эффективным как при гриппе (независимо от этиологии, включая пандемический грипп А (H1N1) pdm09), так и при других ОРВИ, а также их бактериальных осложнениях. Для рациональной

антимикробной терапии острого синусита рекомендовано использовать азитромицин (препарат Зитролид), который по спектру действия не только не уступает традиционным бета-лактамам антибиотикам, но и эффективен в отношении атипичных возбудителей. Отечественный препарат Флорацид (левофлоксацин) характеризуется наиболее широким спектром антимикробной активности и является оптимальным выбором для эмпирической терапии при подозрении на смешанные инфекции респираторного тракта. ☺





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени И.М. СЕЧЕНОВА

КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ имени В.А. РАХМАНОВА



XXXI Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки, профессора Виктора Александровича Рахманова

## «РАХМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ДЕРМАТОЗЫ»

и специализированная выставка

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ:  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»

**24 января 2014 г.**

Цель: обмен научно-практическим опытом, знакомство с новыми передовыми достижениями в диагностике, лечении, реабилитации пациентов с кожными и венерическими болезнями, повышение эффективности лечебных мероприятий, улучшение качества жизни пациентов, налаживание междисциплинарных контактов специалистов.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сопредседатель** организационного комитета конференции:  
заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова,  
профессор Олисова Ольга Юрьевна,  
тел. +7 (916) 514 51 90

**Ответственный секретарь** организационного комитета конференции:  
профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова  
Кочергин Николай Георгиевич,  
тел. +7 (916) 171 69 29; e-mail: nkocha@yandex.ru

**Организация участия** в специализированной выставке  
«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»:  
Егорова Тамара Александровна,  
тел. +7 (906) 069 66 29, тел./факс: (499) 248-50-16; e-mail: ta.egorova@mma.ru

### МЕСТО И АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиничный комплекс «ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО» г. Москва, ул. Смоленская, д. 5 (проезд до станции м. «Смоленская»)

Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена на сайтах: <http://www.mma.ru> и <http://www.dermatology.ru>



# За пределами показателей FEV<sub>1</sub>. Новые механизмы и клинические результаты доказательной базы ХОБЛ

Сегодня ХОБЛ, или хроническая обструктивная болезнь легких, – одна из наиболее волнующих тем в респираторной медицине и одна из важнейших проблем здравоохранения. Численность больных ХОБЛ увеличивается, зачастую заболеваемость ХОБЛ прямо зависит от распространенности табакокурения. Вместе с тем возрастает роль загрязнения окружающей среды и роль оксидативного стресса. По прогнозам «Исследования глобального ущерба заболеваний», ХОБЛ, находящаяся сейчас на 6-м месте среди причин смертности, к 2020 г. займет 3-е. В ходе новейших клинических исследований HIACE и PANTHEON доказана эффективность нового метода терапии ХОБЛ, предполагающего длительное применение N-ацетилцистеина в высоких дозах. Результатам новейших исследований и был посвящен сателлитный симпозиум компании «Замбон» (Казань, 24 октября 2013 г.).



Профессор  
С.И. Овчаренко

Симпозиум прошел под председательством д.м.н., профессора, члена Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) Светланы Ивановны ОВЧАРЕНКО. Открывая мероприятие, она отметила, что на нем впервые в России будут приведены данные, которые также впервые прозвучали на Конгрессе Европейского респираторного общества (ERS Annual

Congress) в сентябре 2013 г. в Барселоне.

И на европейских, и на российских пульмонологических конгрессах по традиции обсуждаются вопросы, связанные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Как известно, ключевую роль в развитии ХОБЛ играет оксидативный стресс.

Один из наиболее эффективных антиоксидантов – N-ацетилцистеин, являющийся одновременно носителем тиольной группы и предшественником глутатиона, чем и обусловлен его двойной (прямой и непрямой) антиоксидантный механизм действия. Однако следует отметить, что антиоксидантная активность N-ацетилцистеина является дозозависимой и максимально проявляется в высоких дозах. Ранее было установлено, что муколитические и антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина могут оказывать благоприятный эффект при лечении ХОБЛ, однако не исследовались высокие дозировки при длительном

курсе терапии. Безопасность такой терапии доказана только в исследованиях оригинального препарата N-ацетилцистеина – Флуимуцила (рис. 1). Результаты многочисленных масштабных исследований, в том числе новей-

Исследование	Год
BRONCUS	2005
IFIGENIA	2005
STAV study	2009
HIACE*	2012
PANTHEON*	2013

\* Использование высоких доз N-ацетилцистеина в течение года.

Рис. 1. Исследования, подтверждающие эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в высоких дозах в терапии идиопатического легочного фиброза и ХОБЛ



## Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

ших современных работ HIACE и PANTHEON, доказали, что высокие дозы Флуимуцила (600 мг дважды в день) – это хорошо переносимая терапия, достоверно снижающая сопротивление малых дыхательных путей и уменьшающая частоту обостре-

рений у пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

Тот факт, что Флуимуцил улучшает функцию мелких дыхательных путей, чрезвычайно важен как для пациентов с ХОБЛ, так и для больных, страдающих бронхиальной астмой.

Необходимо также отметить, что муколитик и антиоксидант Флуимуцил обладает огромным потенциалом, который в настоящее время активно изучается в многочисленных клинических исследованиях, проводимых в различных областях медицины.

### Антиоксиданты в терапии ХОБЛ. Работа открытым мазком

**К**ак отметила в начале своего выступления к.м.н. Надежда Павловна КНЯЖЕСКАЯ (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ), курение – один из мощнейших факторов развития оксидативного стресса. Даже у тех, кто отказался от этой вредной привычки, высокий уровень оксидативного стресса сохраняется длительный период времени.

У курильщиков оксиданты поступают в легкие с сигаретным дымом, а также продуцируются непосредственно воспалительными клетками. Образуется замкнутый круг: основные патологические процессы (воспаление и оксидативный стресс) взаимно усиливают друг друга.

Существует ряд биохимических маркеров оксидативного стресса при ХОБЛ:

- увеличение уровней пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) и 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха;
- увеличение концентрации окиси углерода в выдыхаемом воздухе;
- снижение антиоксидантной способности плазмы;
- усиление перекисного окисления липидов в плазме;
- увеличение продукции активных форм кислорода нейтрофи-

лами и макрофагами периферической крови.

Данные показатели существенно различаются у курящих и некурящих, в том числе у молодых и практически здоровых людей.

Борьба с оксидативным стрессом является одним из самых перспективных направлений терапии ХОБЛ. Наиболее изученным и перспективным антиоксидантом в этой области считается N-ацетилцистеин, точнее, Флуимуцил, оригинальный препарат на его основе.

Прежде чем начинать разговор о роли N-ацетилцистеина в терапии ХОБЛ, следует отметить, что все масштабные исследования по применению высоких доз N-ацетилцистеина у пациентов с ХОБЛ были проведены именно с использованием оригинального препарата. Для дженериков Флуимуцила подобные исследования не проводились.

Флуимуцил оказывает тройное фармакологическое действие – муколитическое, антиоксидантное и антитоксическое.

N-ацетилцистеин имеет двойной антиоксидантный эффект. С одной стороны, присутствующие в соединении свободные тиоловые группы взаимодействуют с активными формами кислорода, нейтрализуя окислительные радикалы. С другой стороны, N-ацетилцистеин является предшественником глутатиона, ко-



К.м.н.  
Н.П. Княжеская

торый играет ключевую роль в защите организма от эндогенных и экзогенных токсических веществ (оксида азота, серы и других компонентов табачного дыма). Принимая Флуимуцил, пациенты получают не только муколитик, но и антиоксидант, который улучшает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления при интенсивной воспалительной реакции. Необходимо помнить, что N-ацетилцистеин проявляет антиоксидантные свойства только в высоких дозах. Флуимуцил – достаточно безопасный препарат с хорошей переносимостью. Возможно его использование в дозах, в несколько раз превышающих стандартные дозировки. Доказано, что употребление N-ацетилцистеина в дозе 1200 мг/сут достоверно снижает клинические проявления ХОБЛ (рис. 2)<sup>1</sup> и частоту госпитализаций (рис. 3)<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Drug Investig. 2005. Vol. 25. № 6. P. 401–408.

<sup>2</sup> Gerrits C.M., Herings R.M., Leufkens H.G., Lammers J.W. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. № 5. P. 795–798.

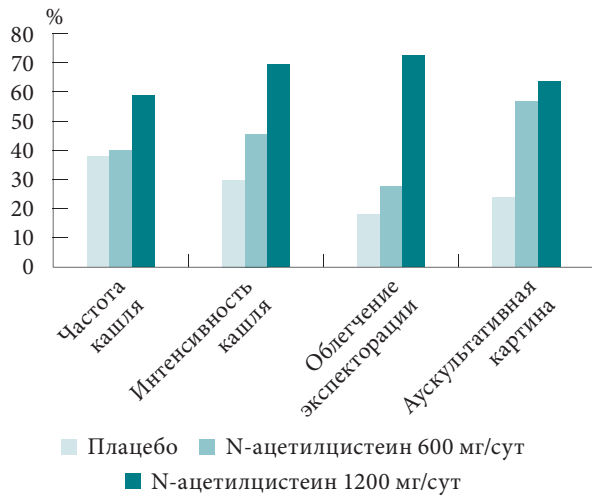


Рис. 2. Достоверное снижение обострений ХОБЛ при приеме N-ацетилцистеина

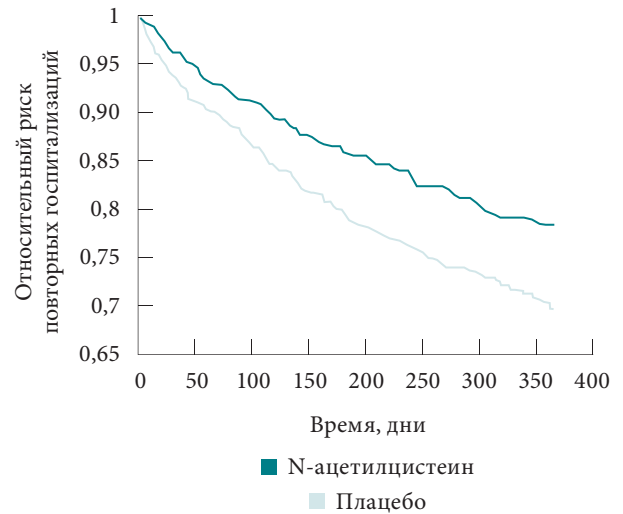


Рис. 3. Снижение числа повторных госпитализаций

то есть уменьшает риск развития обострения заболевания. Сейчас во всем мире активно проводят исследования антиоксидантной активности N-ацетилцистеина, его влияния на снижение толерантности к физической нагрузке, которое у больных ХОБЛ связано с поражением мелких дыхательных путей. В частности, недавнее исследование было посвящено

оценке влияния высоких доз (1800 мг/сут) Флуимуцила на геометрию дыхательных путей и оксидативный стресс у больных ХОБЛ. Исследование продолжалось 3 месяца. За это время у 25% пациентов улучшилась геометрия дыхательных путей за счет вовлечения в процесс дыхания мелких бронхов. Этот эффект коррелировал с улучшением параметров функции внешнего дыхания

и повышением уровня глутатиона в сыворотке крови. Имеющиеся научные данные неопровержимо доказывают, что борьба с оксидативным стрессом при ХОБЛ должна стать ключевым аспектом лечения, предполагающим не только назначение антиоксидантов, но и отказ от курения, а также помощь пациенту в борьбе с вредной привычкой.



Профессор А.А. Визель

**Повлиять на развитие обострений ХОБЛ: результаты исследования PANTHEON (Китай)**

на функции внешнего дыхания посвящено множество исследований. Предметом изучения неоднократно становилось влияние курения (отказа от него) на объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) у лиц разного возраста (рис. 4)<sup>3</sup>. На изменение данного показателя влияют не только стаж курить и интенсивность курения, но и другие факторы, в том числе заболевания, перенесенные в детстве, наличие астмы у родителей, тяжесть ХОБЛ. Снижение ОФВ<sub>1</sub> напрямую связано с повышением числа обострений и госпитализаций (а значит, с повышением расходов на лече-

ние), снижением качества жизни и повышением показателей смертности (рис. 5). До недавнего времени в распоряжении практикующих врачей не было руководств, посвященных обострениям ХОБЛ. Для разработки документа по методологии обострений была создана специализированная европейская экспертная группа. Результатом ее работы стало, в частности, достаточно громоздкое, но точное определение обострения ХОБЛ. Это «клинический диагноз исключения», устанавливаемый, когда больной ХОБЛ испытывает острое усиление респираторных симптомов (обычно одышку, кашель, увеличение количества



## Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

и гнойности мокроты), у которого нет альтернативных конкретных причин для этого ухудшения, которое было обнаружено при клиническом обследовании и/или подтверждено тестированием. Ухудшение респираторных симптомов может или не может потребовать изменения в базовой терапии, а симптомы обычно разрешаются в течение от нескольких дней до нескольких недель». Члены экспертной группы предложили следующую классификацию обострения:

- ✓ легкое – не требует лечения вообще или купируется ингаляционными бронхолитиками короткого действия;
- ✓ умеренное – требует назначения системных антибиотиков и/или глюкокортикостероидов (ГКС);
- ✓ тяжелое – предполагает госпитализацию.

Больным ХОБЛ помимо бронхолитической и противовоспалительной терапии показан прием антиоксидантов с доказанной активностью. К ним относится N-ацетилцистеин. Терапевтический эффект после его применения у пациентов с ХОБЛ стали широко обсуждать 8 лет назад после публикации результатов исследования BRONCHUS (таблица).

В исследовании, которое длилось 3 года, приняли участие свыше 500 пациентов со средним показателем ОФВ<sub>1</sub> 57 ± 9%. Согласно дизайну исследования, пациенты получали либо N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут, либо плацебо. Большинство участников принимали одновременно с N-ацетилцистеином ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Некоторые пациенты обходились без ИГКС. После анализа результатов исследования было установлено, что у пациентов, не получавших ИГКС,

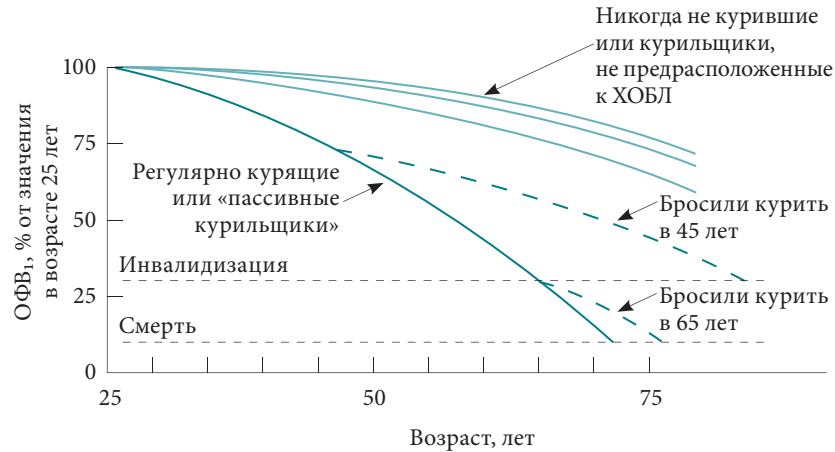


Рис. 4. Изменение ОФВ<sub>1</sub> под влиянием курения и отказа от курения у лиц разного возраста

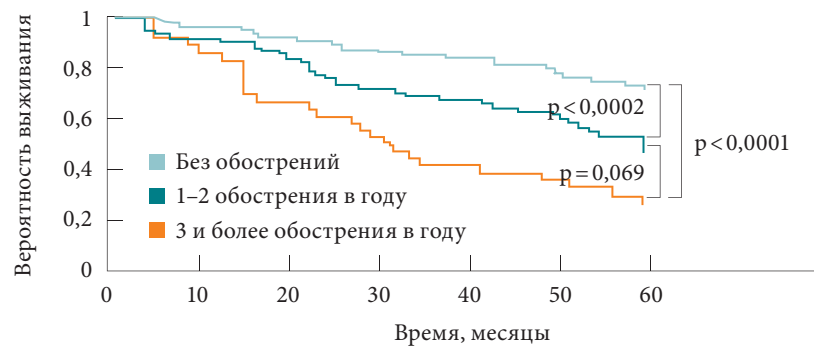


Рис. 5. Зависимость жизненного прогноза пациентов с ХОБЛ от частоты обострений

Таблица. Снижение частоты обострений на фоне терапии N-ацетилцистеином

Группа больных	Частота обострений	
	N-ацетилцистеин	плацебо
Все больные	1,31	1,37
Пациенты, получавшие ИГКС	1,43	1,39
Пациенты, не получавшие ИГКС	0,99*	1,33

\* p = 0,0191.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

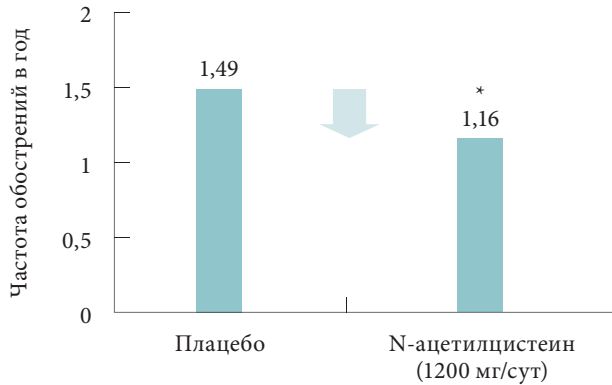
но принимавших Флуимуцил, частота обострений снизилась на 22%. Соответственно уменьшилась и частота госпитализаций. Последнее особенно важно в современных российских условиях, когда во многих регионах

сокращается число коек в стационарах и возрастает нагрузка на амбулаторное звено и дневные стационары. Действительно, в госпитализации нуждается относительно небольшой процент пациентов с обострениями ХОБЛ.

<sup>3</sup> Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // Br. Med. J. 1977. Vol. 1. № 6077. P. 1645–1648.

<sup>4</sup> Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON Study // COPD. 2013. Vol. 10. № 2. P. 164–171.

Пульмонология



\* p = 0,001.

Рис. 6. Снижение частоты обострений

Большинству больных можно оказать помощь в дневном стационаре. Однако для профилактики повторных обострений необходимо повсеместно внедрять реабилитационные программы, которых пока нет.

Изучение N-ацетилцистеина при ХОБЛ не завершилось публикацией результатов работы BRONCHUS. Исследования, посвященные этому вопросу, продолжаются до сих пор.

Недавно завершилось исследование PANTHEON<sup>4</sup>. Его результаты были впервые представлены

на Европейском респираторном конгрессе, прошедшем в сентябре 2013 г. в Барселоне. Исследование было спонсировано компанией Zambon Pharmaceutical Co., Ltd. и продолжалось 1 год. Его целью стала оценка эффективности и безопасности Флуимуцила, препарата на основе N-ацетилцистеина, в лечении больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) < 0,7 и ОФВ<sub>1</sub> 30–70% от должных величин после применения бронхолитика), имевших не менее 2 обострений за последние 2 года.

В проспективном стратифицированном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании в параллельных группах (PANTHEON) участвовали пациенты, применявшие иГКС в течение последних трех месяцев (60%), и пациенты, не применявшие их (40%). Участники исследования были рандомизированы на две группы – группу N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 р/сут и группу плацебо. Первичной конечной точкой исследования стало сравнение

N-ацетилцистеина и плацебо по частоте обострений в год.

В ходе исследования PANTHEON частота обострений на фоне приема N-ацетилцистеина снизилась в среднем на 22% (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал 0,67–0,90) (рис. 6). Причем наилучшие результаты были достигнуты у пациентов со средне-тяжелой формой ХОБЛ (частота обострений снизилась на 39%) и пациентов, не получавших ИГКС (частота обострений снизилась на 29%).

По безопасности применение N-ацетилцистеина (Флуимуцила) в дозе 1200 мг/сут не отличалось от плацебо.

Результаты рандомизированных клинических исследований служат основанием для внесения изменений в клинические рекомендации. N-ацетилцистеин уже многие годы включается в европейские рекомендации терапии ХОБЛ, но не исключено, что скоро в рекомендациях по лечению ХОБЛ появится указание на возможность использования N-ацетилцистеина в дозе 1200 мг/сут по схеме, эффективность которой доказана в исследовании PANTHEON.



Профессор  
С.Н. Авдеев

### Новые механизмы воздействия на ХОБЛ

возрастать. По мнению д.м.н., профессора, заведующего клиническим отделом ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России Сергея Николаевича АВДЕЕВА, это обусловлено появлением новых научных данных, подтверждающих связь между аккумуляцией воспалительного экссудата в просвете малых дыхательных путей и тяжестью состояния пациента. В качестве препарата для муколитической терапии ХОБЛ может применяться N-ацетилцистеин. Однако его дозы, используемые для разжижения мокроты, недостаточны для получения антиоксидантного эффекта.

Напротив, применение N-ацетилцистеина в дозе 1200,

1800 мг/сут и более приводит к повышению уровня глутатиона. Длительный прием высоких доз N-ацетилцистеина позволяет снизить продукцию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. При этом наблюдается выраженный клинический антиоксидантный эффект (рис. 7).

Влияние N-ацетилцистеина на остаточный объем, гиперинфляцию легких, а также на толерантность к физическим нагрузкам было подтверждено еще в нескольких работах, в том числе в исследовании бельгийских авторов, использовавших инновационную методику 3D-моделирования бронхиального дерева. Данная методика позволяет оценить сопротивление дыхательных



## Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

путей, внутрибронхиальный объем, а также рассчитать не только общую емкость вдоха, но и емкость отдельных сегментов. Оценка эффективности N-ацетилцистеина с помощью технологии 3D-моделирования показала, что данный препарат повышает емкость вдоха и уменьшает функциональную остаточную емкость (рис. 8)<sup>5</sup>.

Хорошо изучена и способность N-ацетилцистеина снижать частоту обострений. Результаты исследований, посвященных данному вопросу, были объединены в метаанализ, который показал, что в среднем N-ацетилцистеин уменьшает частоту обострений на 23% (рис. 9).

N-ацетилцистеин хорошо зарекомендовал себя и в когортных исследованиях, что несомненно указывает на его высокую эффективность в реальной практике.

Совсем недавно завершилось исследование HIACE<sup>6</sup>, в котором впервые оценивалась роль малых дыхательных путей в терапии ХОБЛ. Оценка проводилась с помощью метода форсированных колебаний у пациентов, на фоне терапии N-ацетилцистеином, со стабильным течением ХОБЛ. Предпосылками к его проведению послужили результаты работы BRONCHUS, продемонстрировавшие, что на фоне применения N-ацетилцистеина снижаются функциональная остаточная емкость легких и легочная гиперинфляция, чего не происходит во время приема плацебо. Механизм воздействия N-ацетилцистеина на малые дыхательные пути предположительно связан с противовоспалительной активностью препарата, проявляющейся именно на уровне мелких альвеол.

Исследование HIACE предоставило медицинской общественности принципиально новые

данные по использованию N-ацетилцистеина в лечении больных ХОБЛ. В исследовании HIACE участвовали 120 пациентов со стабильной ХОБЛ в возрасте от 50 до 80 лет с соотношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ около 0,7. 100% участников исследования курили в прошлом или продолжали курить на момент проведения исследования. В основном пациенты имели одышку 2-го или 3-го уровня и II или III стадию заболевания по функциональной классификации и классификации GOLD (Global Strategy of Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких). Исследование отличалось тщательно продуманным дизайном, исключавшим возможность фальсификации результатов (рис. 10).

Оценку состояния пациентов проводили с помощью спирографии скорости форсированного выдоха в интервале измерения 25–75%, а также современного метода форсированных осцилляций.

Кроме того, в ходе работы оценивали частоту обострений ХОБЛ, частоту госпитализаций, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам.

После рандомизации пациенты получали N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут либо плацебо. На фоне применения плацебо никаких изменений в состоянии пациентов не наблюдалось. В то же время на фоне применения N-ацетилцистеина отмечалась выраженная положительная динамика.

Изменение состояния малых дыхательных путей у участников исследования HIACE изучали также с помощью метода форсированных осцилляций. Он осно-

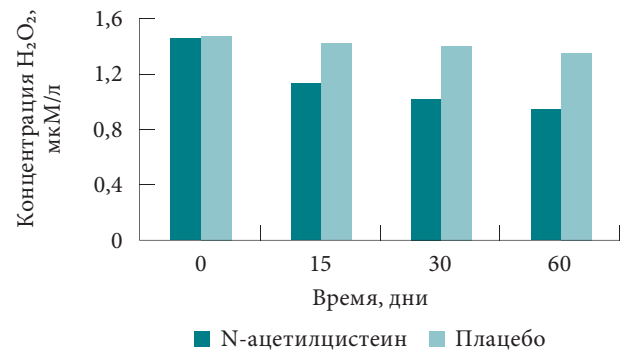


Рис. 7. Изменение концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ на фоне терапии N-ацетилцистеином в дозе 1200 мг/сут в течение 2 месяцев

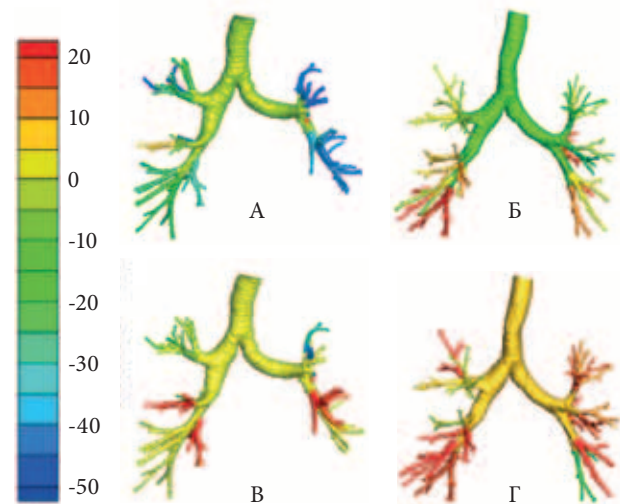


Рис. 8. Изменение (%) бронхиального сопротивления у пациентов, получавших 3-месячный курс терапии N-ацетилцистеином (вверху) или плацебо (внизу): А, В – ответившие на терапию, Б, Г – не ответившие на терапию. Изображение получено при помощи технологии трехмерной визуализации

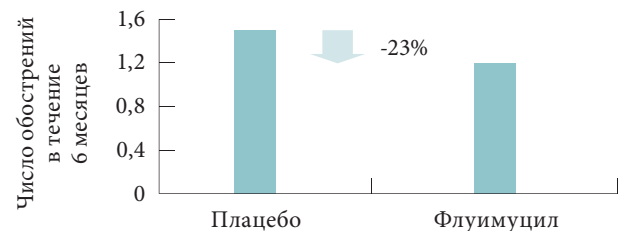


Рис. 9. Снижение частоты обострений у больных хроническим бронхитом

<sup>5</sup> De Backer J., Vos W., Van Holsbeke C. et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 569–579.

<sup>6</sup> Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study // Chest. 2013. Vol. 144. № 1. P. 106–118.

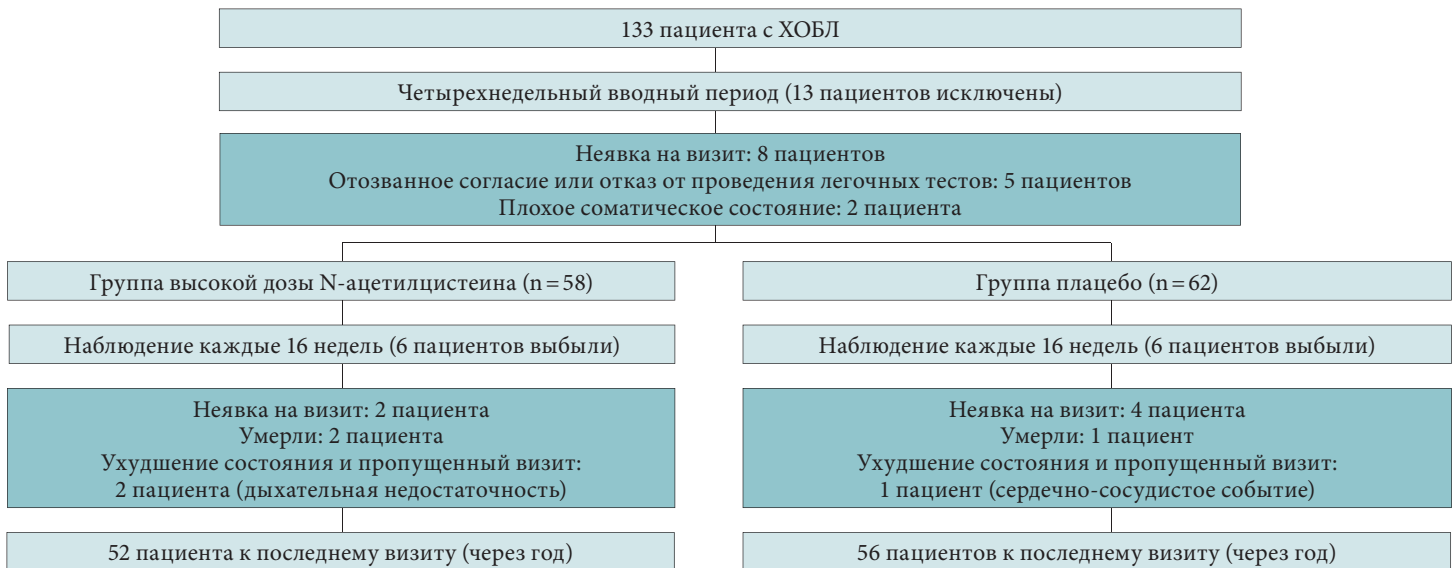


Рис. 10. Дизайн исследования HIACE

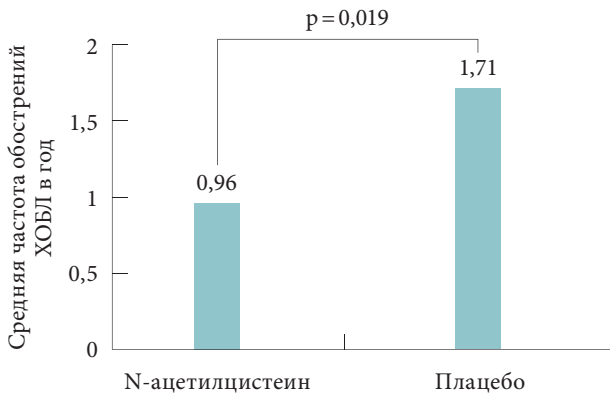


Рис. 11. Частота обострений ХОБЛ за год наблюдения

ван на подаче в дыхательные пути осциллирующего (колеблющегося с инфразвуковой частотой) пото-

ка воздуха и измерении параметров, отражающих сопротивление дыхательных путей. Тесты методом форсированных осцилляций, проведенные до начала терапии N-ацетилцистеином и после завершения курса, показали статистически достоверные улучшения по сравнению с плацебо. В группе, получавшей плацебо, наблюдалось ухудшение состояния малых дыхательных путей.

В ходе исследования HIACE наметились тенденции к снижению частоты обострений и числа госпитализаций по поводу ХОБЛ, однако статистической мощности исследования не хватило, чтобы признать эти тенденции

статистически достоверными (рис. 11).

Данная работа еще раз подтвердила высокую безопасность длительного приема высоких доз N-ацетилцистеина. За год были отмечены единичные случаи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сухости во рту, диареи и боли в суставах. В целом же переносимость препарата была хорошей. В ходе исследования HIACE были сделаны два важных вывода:

1. Высокие дозы N-ацетилцистеина улучшают функцию малых дыхательных путей.
2. Высокие дозы N-ацетилцистеина уменьшают число обострений ХОБЛ.

### Заключение

**В**ысокие дозы препарата N-ацетилцистеин обладают доказанной антиоксидантной активностью. Безопасность такого лечения подтверждена только для оригинального препарата N-ацетилцистеина Флуимуцила производства компании «Замбон», неоднократно подтверждавшего высокую эффективность и хорошую пере-

носимость в клинических исследованиях, в частности в новых работах HIACE и PANTHEON, результаты которых в настоящее время активно обсуждают научное сообщество.

Результаты последних исследований еще раз подтвердили, что Флуимуцил достоверно уменьшает интенсивность оксидативного стресса, в целом повышая

качество жизни. Доказано снижение частоты обострений и госпитализаций у пациентов со стабильным течением ХОБЛ на фоне терапии Флуимуцилом в высоких дозах. Кроме того, результаты исследования HIACE показали, что N-ацетилцистеин характеризуется чрезвычайно важной способностью улучшать состояние малых дыхательных путей за счет нейтрализации оксидативного стресса, протекающего на данном уровне бронхиального дерева. ☺



N-ацетилцистеин

# ФЛУИМУЦИЛ®

## Новое слово в терапии ХОБЛ



- Достоверно улучшает функцию мелких дыхательных путей
- Флуимуцил в дозировке 1200 мг в день в течение 1 года достоверно уменьшает частоту обострений при стабильном течении ХОБЛ. Исследование HACE (Hong-Kong)
- Единственный муколитик с доказанной антиоксидантной активностью

ООО «Замбон Фарма», Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел.: +7 (495) 933-38-30, 933-38-32. Факс: +7 (495) 933-38-31, e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Рег. уд. П №012975/02, П №012975/01  
Содержит ацетилцистеин.



# Омализумаб: инновационный подход к терапии трудно контролируемой бронхиальной астмы

Пациенты с трудно контролируемой бронхиальной астмой (БА) составляют обширную и сложную в лечении категорию больных. Им чаще, чем другим больным БА, требуются повышение доз базисной терапии и неотложная медицинская помощь. Кроме того, зачастую у таких пациентов отмечается малообратимая или необратимая обструкция бронхов в силу выраженного ремоделирования бронхиальной стенки, что затрудняет диагностику и дифференциальную диагностику с хронической обструктивной болезнью легких. Под термином «тяжелая бронхиальная астма» понимают БА, которую не удается контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами различных классов лекарственных средств, в том числе комбинированными препаратами. Но чтобы за этим формальным определением врачи узнали своих пациентов, необходимо напомнить, чем отличается фенотип больного тяжелой атопической БА. Аллергены являются основными триггерами, не позволяющими достичь контроля при этой форме заболевания. Согласно опубликованным данным клинических исследований ENFUMOSA и TENOR, аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50 и 90% пациентов с БА соответственно. В последние годы в практику здравоохранения внедрен препарат омализумаб (Ксолар), способный останавливать воспалительную реакцию на начальном этапе ее развития. В то же время большинство препаратов, применяемых сегодня для лечения БА (как для неотложного лечения, так и для базисной терапии), фактически только устраняют последствия уже развившихся эффектов воспалительных медиаторов. Препарат представляет собой сложный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих. В отличие от других противоастматических препаратов омализумаб прежде всего не допускает высвобождения медиаторов воспаления.



Профессор  
Н.М. Ненашева

## Трудно контролируемая бронхиальная астма

**Б**ронхиальная астма (БА) – широко распространенное заболевание, способное существенно снизить качество жизни, а иногда и приводить к инвалидизации. По словам Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, д.м.н., профессора кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», большинство случаев БА успешно контролируют-

ся с помощью ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), иногда в сочетании с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) и антилейкотриеновыми препаратами. Однако 5–10% больных страдают тяжелыми формами БА, рефрактерными к традиционной терапии. Такие больные нуждаются в постоянном интенсивном лечении, нередко стационарном. Экономический ущерб, наносимый трудно контролируе-



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

мой БА, огромен: на лечение этой категории пациентов расходуется около 50% средств, предназначенных для лечения БА в целом<sup>1</sup>.

Критерии степени тяжести БА представлены в клинических рекомендациях GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) 2002 г. Согласно этим критериям тяжелой персистирующей БА считается астма с ежедневно проявляющимися симптомами, частыми обострениями, частыми ночными симптомами, показателями ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха) или ПСВ (пиковая скорость выдоха) < 60% и вариабельностью этих показателей > 30%. Тяжелое течение БА существенно снижает физическую и общую активность пациентов.

Если российских пациентов с БА распределить в соответствии с критериями GINA-2002, то, согласно результатам исследования, в 42% случаев заболевание окажется тяжелым. Это свидетельствует не о частоте данной формы астмы в нашей стране, а о недостатках указанной классификации и недостаточном контроле болезни у пациентов. В структуре общей смертности на долю БА приходится 0,25% всех летальных исходов в России, что соответствует общемировому уровню смертности по причине БА.

Вместе с тем не у всех пациентов с трудно контролируемой БА действительно имеется тяжелая форма заболевания. Нередко, несмотря на применение максимального объема базисной терапии, у больных отмечается неконтролируемое течение заболевания: ежедневные симптомы, частые обострения, а иногда выраженная и фиксированная обструкция бронхов. Главное

в такой ситуации – поставить правильный диагноз. Прежде всего необходимо выяснить:

- действительно ли пациент имеет признаки БА;
- устранены ли (минимизированы ли) все возможные триггеры;
- учтены ли все коморбидные состояния;
- привержен ли пациент назначенному лечению и владеет ли он техникой ингаляции базисных препаратов?

Если на все перечисленные вопросы дан положительный ответ, предположение о наличии у пациента тяжелой БА можно считать обоснованным.

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что пациенты с диагнозом «тяжелая БА» представляют гетерогенную группу. Нередко под диагнозом тяжелой БА скрываются другие диагнозы (легочный васкулит, грибковые или паразитарные заболевания легких и т.д.), коморбидные состояния, видоизменяющие или осложняющие течение БА, а также плохой комплаенс, неадекватная терапия или сложности с ингаляционной терапией. Так, согласно результатам исследования R.S. Irwin и соавт., из 42 пациентов с диагнозом «тяжелая БА» в 74% случаев диагноз тяжелой астмы не переподтверждался. Состояние большинства больных улучшилось после лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и/или применения достаточных доз ИГКС<sup>2</sup>.

К неожиданным выводам пришли авторы недавнего исследования A. Bush и I. Pavord<sup>3</sup>: среди пациентов, направленных в специализированную клинику с диагнозом «тяжелая БА», у 50% вообще не было этого заболевания.

Действительно, корректная постановка диагноза «тяжелая БА»

Как показывают результаты исследований, наличие сенсibilизации к каким-либо аллергенам в несколько раз увеличивает риск развития бронхиальной астмы, а сенсibilизация к плесневым грибам достоверно возрастает с увеличением тяжести этого заболевания.

может быть сопряжена с определенными трудностями. Эксперты Европейского респираторного общества считают, что данный диагноз должен устанавливаться после как минимум полугодового наблюдения врачами-специалистами (аллергологами-иммунологами или пульмонологами). Кроме того, следует придерживаться определения тяжелой БА, предложенного экспертами Всемирной организации здравоохранения. То есть при постановке диагноза необходимо учитывать не только уровень клинического контроля и получаемой терапии, но также ответ на терапию и оценку будущего риска. На основании данного подхода выделяют три основных типа тяжелой БА:

- ранее не леченная тяжелая БА;
- БА, трудно поддающаяся лечению из-за низкого комплаенса или неадекватной терапии;
- резистентная тяжелая БА.

О последней можно говорить, когда контроль заболевания достигается только на максимально возможном уровне терапии либо когда даже максимально возможный уровень терапии не позволяет достичь контроля над заболеванием. В последнем случае

<sup>1</sup> Godard P., Chanez P., Siraudin L. et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 1. P. 61–67.

<sup>2</sup> Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. et al. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol // Chest. 1993. Vol. 103. № 6. P. 1662–1669.

<sup>3</sup> Bush A., Pavord I.D. Omalizumab: NICE to USE you, to LOSE you NICE // Thorax. 2013. Vol. 68. № 1. P. 7–8.

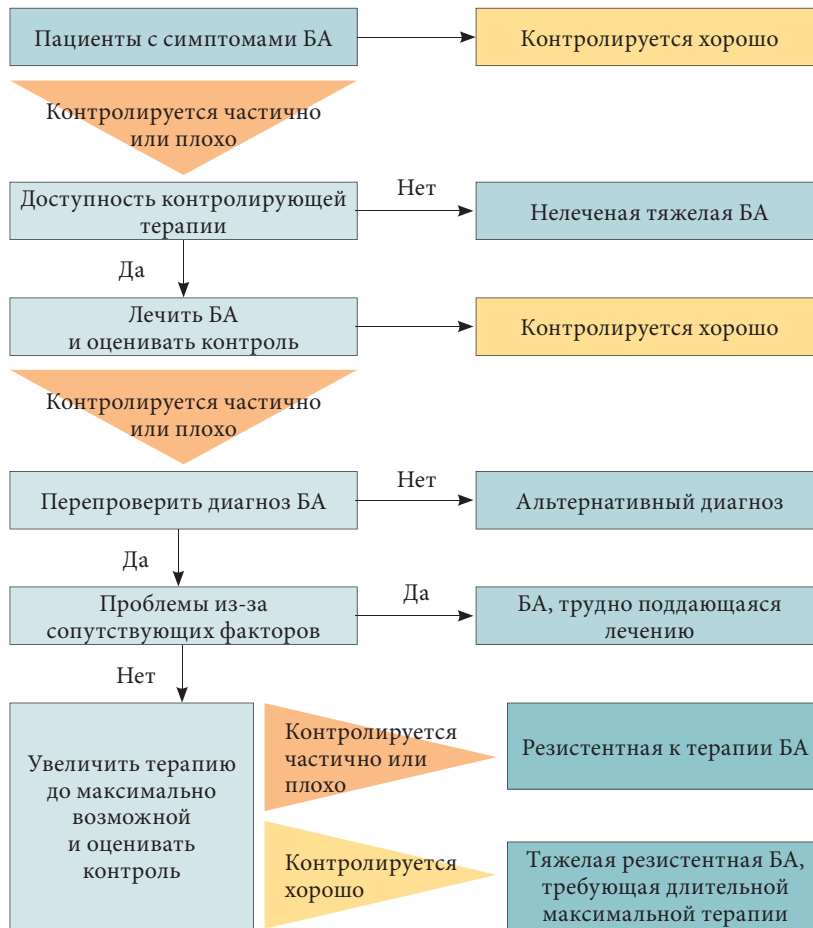


Рис. 1. Алгоритм определения подтипа тяжелой БА

БА определяется как рефрактерная или ГКС-резистентная. Для определения подтипа тяжелой БА у конкретного пациента можно воспользоваться специальным алгоритмом (рис. 1<sup>4</sup>).

Под максимально возможным уровнем терапии подразумевается терапия 4-й ступени (средние и высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами либо теофиллинами замедленного высвобождения) и 5-й ступени (к терапии, соответствующей 4-й ступени, до-

бавляются минимальные эффективные дозы системных ГКС или препарат Ксолар (омализумаб) по GINA-2012.

Назначение омализумаба – доступного для пациентов с БА инновационного препарата нового класса, представляющего рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела с блокирующим действием на иммуноглобулин, – в настоящее время показано только больным с фенотипом тяжелой аллергической БА, обусловленной иммуногло-

булинами (Ig) класса E. Как правило, данная форма заболевания проявляется рано (в детские или юношеские годы), нередко приводит к выраженному снижению ОФВ<sub>1</sub> с высокой бронхиальной обратимостью в начале болезни. Она характеризуется выраженной симптоматикой, вариабельностью течения с развитием тяжелых обострений, частую требующих применения системных ГКС.

Главную роль в формировании аллергического фенотипа астмы играют IgE. Они формируют и поддерживают воспалительный процесс, связанный с формированием аллергического ответа.

Установлено, что наличие сенсibilизации к каким-либо аллергенам в несколько раз увеличивает риск развития БА, а сенсibilизация к плесневым грибам достоверно возрастает с увеличением тяжести БА<sup>5</sup>. Последнее указывает на необходимость тщательного наблюдения за пациентами с атопической БА на предмет возможной сенсibilизации. Считается, что пациенты с атопической БА благополучные в плане прогноза больше. В действительности же в 40% случаев атопическая БА в отсутствие адекватного контроля характеризуется тяжелым течением.

Несколько сложнее объяснить развитие неаллергической БА, этиологические триггеры которой до сих пор остаются неизвестными. Существуют гипотезы, согласно которым развитие неаллергической БА связано с суперантигеном *Staphylococcus aureus*, вирусами и атипичными бактериями. Например, сенсibilизация к энтеротоксину *S. aureus* у пациентов с БА встречается в 3 раза чаще<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 5. P. 926–938.

<sup>5</sup> Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey // BMJ. 2002. Vol. 325. № 7361. P. 411–414.

<sup>6</sup> Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis // Asia Pac. Allergy. 2013. Vol. 3. № 2. P. 120–126.



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

Имеются данные, подтверждающие связь между сенсibilизацией к клещу домашней пыли и эндогенной БА, а также наличие локальной продукции специфических IgE у пациентов с бронхиальной астмой.

Установлено, что IgE-антитела участвуют в ремоделировании бронхиальной стенки при БА, увеличивая депозицию коллагена и экстрацеллюлярного матрикса. Однако этот эффект IgE может

быть нейтрализован при помощи анти-IgE-антител (омализумаба)<sup>7</sup>. То есть эти антитела обладают не только противовоспалительным, но и протективным в отношении процесса ремоделирования эффектом.

Оптимальная стратегия лечения больных аллергическими заболеваниями помимо симптоматической терапии предполагает лечение, модифицирующее болезнь. В частности, это элиминация ал-

лергена, аллергенспецифическая иммунотерапия и анти-IgE-терапия. Но только анти-IgE-терапия – единственный специфический вид терапии, одобренный для лечения тяжелых аллергических форм БА.

В случае успеха специфической терапии можно сократить объемы симптоматического лечения до минимума, позволяющего контролировать клинические проявления болезни.

### Омализумаб: клинические данные и практика

По словам к.м.н. Надежды Павловны КНЯЖЕСКОЙ (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ), применяющийся в ряде стран препарат Ксолар (омализумаб) способен напрямую влиять на IgE-зависимые реакции. Омализумаб был получен путем гуманизации мышино-го моноклонального антитела. Конечный продукт гуманизации представляет собой антитела, которые состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному Се3-фрагменту IgE человека.

Омализумаб оказывает разнообразное влияние на аллергический воспалительный каскад (рис. 2). IgE играют ключевую роль в аллергическом воспалительном каскаде и являются важной мишенью в лечении БА. Омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию туч-

ных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности базофилов, что потенцирует эффект омализумаба, поскольку снижает подверженность тучных клеток дегрануляции. Кроме того, омализумаб уменьшает продукцию IgE, связываясь с поверхностными IgE-рецепторами на В-лимфоцитах, надежно блокируя IgE-опосредованное воспаление. Таким образом, применение препарата способствует снижению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению уровней многих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при атопической БА<sup>8</sup>. При применении препарата уменьшается количество активированных эозинофилов<sup>9</sup>, интенсивность же апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает<sup>10</sup>. Омализумаб воздействует также на тучные клетки: под влиянием



К.м.н.  
Н.П. Княжеская

препарата их функциональная активность снижается<sup>11</sup>, равно как и инфильтрация тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов.

Таким образом, под влиянием омализумаба прерывается естественный воспалительный каскад. Омализумаб уменьшает выраженность ранней и поздней фазы аллергического ответа.

Препарат Ксолар продемонстрировал противоаллергический и противовоспалительный эффект в ходе масштабных исследований.

<sup>7</sup> Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 2. e56015.

<sup>8</sup> Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 170. № 6. P. 583–593.

<sup>9</sup> Rensen E.L., Evertse C.E., Schadewijk W.A. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment // Allergy. 2009. Vol. 64. № 1. P. 72–80.

<sup>10</sup> Noga O., Hanf G., Brachmann I. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 6. P. 1493–1499.

<sup>11</sup> MacGlashan D.W., Bochner B.S., Adelman D.C. et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody // J. Immunol. 1997. № 158. P. 1438–1445.

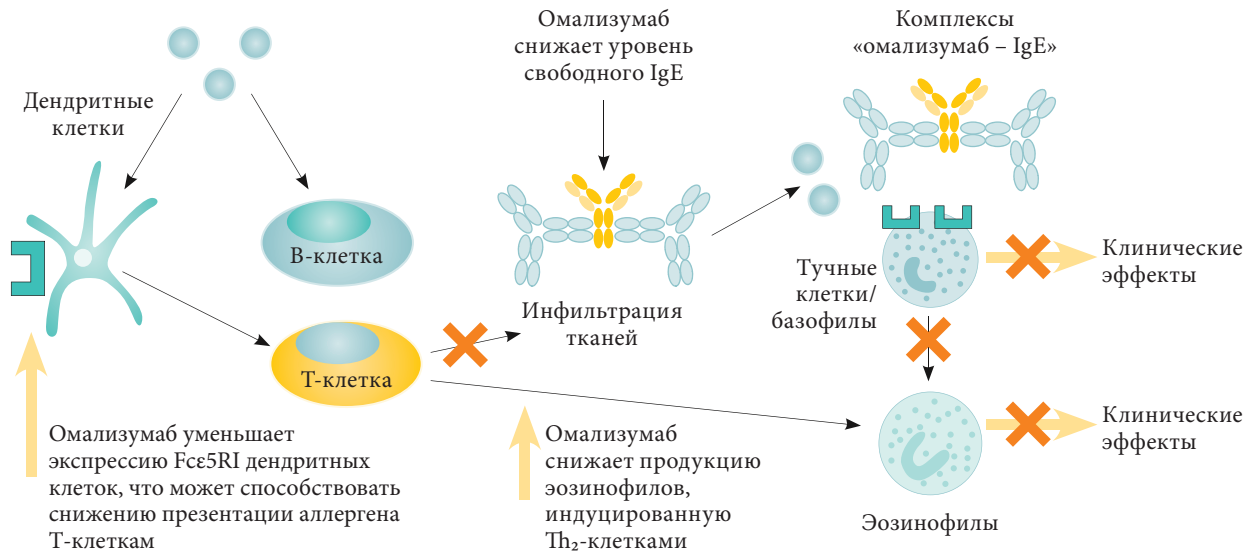


Рис. 2. Влияние омализумаба на аллергический воспалительный каскад

Выводы основаны на оценке биоптатов, полученных у пациентов в ходе рандомизированных клинических исследований. Этот эффект чрезвычайно важен для больных, страдающих БА аллергического генеза с формированием фиксированной обструкции дыхательных путей, вызванной ремоделированием бронхиального дерева. Нередко пациентам с обструктивной формой БА врачи необоснованно ставят диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» и не назначают базисные противовоспалительные противоастматические препараты. В целях клинической оценки влияния омализумаба на процессы ремоделирования дыхательных путей было проведено исследование, дизайн которого предполагал использование Ксолара на протяжении 6 лет<sup>12-14</sup>. Все участники имели сенсибилизацию к кошачьей шерсти, клещам домашней пыли и тяжелое течение БА.

Течение болезни (симптомы, ночные симптомы и потребность в препаратах «скорой помощи») оценивали через год после окончания 6-летнего курса лечения омализумабом. После отмены Ксолара прежнее тяжелое течение не возвращалось, большинство больных оставались на уровне, достигнутом благодаря применению омализумаба (рис. 3). Аналогичные результаты были получены и при исследовании эффективности Ксолара в России. Полученные данные подтвердили способность Ксолара сдерживать процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей<sup>15</sup>. Влияние Ксолара на клиническое течение БА также хорошо изучено. В ходе исследования EXPLORE омализумаб добавляли к терапии ДДБА и ИГКС (беклометазона дипропионат в дозе  $\geq 800$  мг), доза базисной терапии на время лечения омализумабом (78 недель) не корректировалась. Для оцен-

ки результатов терапии изучали образцы мокроты и биоптаты слизистой бронхов, полученные у пациентов. Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать следующие выводы:

- Ксолар подавляет воспалительный каскад в самом его начале, оказывая выраженное противовоспалительное действие;
- Ксолар обладает эффектом предотвращения структурных изменений бронхиального дерева у больных БА<sup>12, 16</sup>.

В ходе клинического исследования INNOVATE было продемонстрировано уменьшение частоты обострений и обращений за медицинской помощью по поводу БА. Снижение частоты клинически значимых обострений по сравнению с группой плацебо составило 26,2%, снижение частоты тяжелых обострений – 50%, частота обращений за неотложной медицинской помощью в группе

<sup>12</sup> Nopp A., Johansson S.G., Ankerst J. et al. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment // Allergy. 2007. Vol. 62. № 10. P. 1175–1181.

<sup>13</sup> Nopp A., Johansson S.G., Adétoyin J. et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up // Allergy. 2010. Vol. 65. № 1. P. 56–60.

<sup>14</sup> Lowe P.J., Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 72. № 2. P. 306–320.

<sup>15</sup> Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л., Осипова Г.Л., Сучкова Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения // Пульмонология. 2009. № 3. С. 75–80.

<sup>16</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00670930?term=EXPLORE&rank=1>



Когда высокие дозы  
ИГКС не дают  
достаточного  
контроля, и симптомы  
аллергической астмы  
среднетяжелого/тяжелого  
течения ухудшаются...

**КСОЛАР®**  
даст Вам возможность  
**контролировать риск обострений<sup>1-6</sup>**  
и вернуть пациентов к нормальной жизни

КСОЛАР / XOLAIR®  
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.  
1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК).  
Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период грудного вскармливания. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии препаратом Ксолар в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто — у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани, появление антител к препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем — вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной упаковке.  
Применение для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.  
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ  
Регистрационное удостоверение: ЛОР-000082 от 29.05.2007

Литература:

1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709–17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:184–90. 5. Sol r M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61. Erratum in: *European Respiratory Journal* 2001;18:739–40. 6. Holgate ST, Chuchalin AG, Humbert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34:632–8.

186797/XOL/A4/11.2013/17500

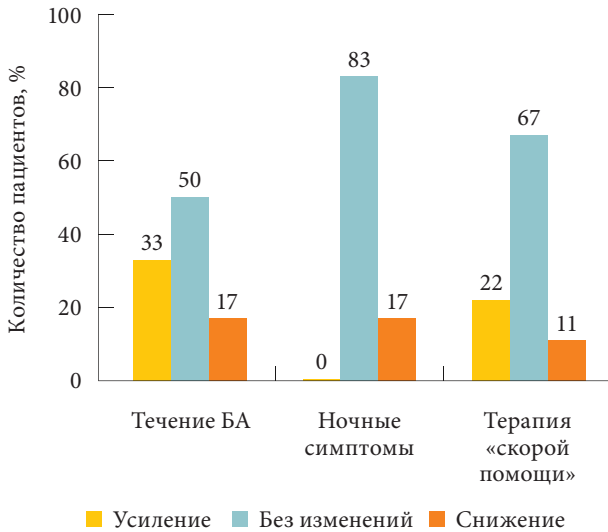


Рис. 3. Течение болезни через год после отмены омализумаба

омализумаба снизилась на 43,8%. Согласно оценкам врачей эффективности Ксолара, у пациентов, ответивших на терапию, наблюдалось значительное улучшение ряда важных клинических параметров (таблица)<sup>17</sup>.

Следует отметить, что доля пациентов, ответивших на лечение в ходе исследования INNOVATE, хотя и была достаточно высокой, составила менее 100%. Многофакторный анализ результатов исследования INNOVATE позволил установить, что единственным предиктором ответа на лечение у пациентов служил высокий исходный уровень IgE. И наоборот: более низкий уровень IgE соответствовал менее выраженной пользе от лечения. Такие параметры, как продолжительность курсов

Таблица. Изменение течения заболевания у пациентов, ответивших на терапию омализумабом

Показатели	Общая врачебная оценка	
	ответившие	неответившие
Частота клинически значимых обострений*	0,6	2,6
Частота тяжелых обострений	0,2	1,4
Частота обращений в отделения неотложной помощи	0,2	1,5
Ночные пробуждения (в неделю)	1,2	0,3
ОФВ <sub>1</sub> , л (изменения от исходного показателя)	0,25	0,09
AQLQ, % (улучшение ≥ 0,5)	79	35
Оценка симптомов в баллах (улучшение в среднем)	1,2	0,5

\* Экстраполяция на годовичные показатели.

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха. AQLQ (Asthma Quality of Life Question) – опросник по оценке качества жизни пациентов с бронхиальной астмой.

пероральных ГКС, возраст и функция внешнего дыхания, на эффективность лечения не влияли. Но даже у больных, не ответивших на терапию, наблюдалась тенденция к снижению частоты клинически значимых обострений. Частота обострений на фоне применения Ксолара снижалась независимо от сопутствующих факторов, например показателей ОФВ<sub>1</sub>. Ксолар эффективен в том числе у пациентов с малообратимой обструкцией бронхов и низкой функцией легких, ОФВ<sub>1</sub> < 50%. Показано, что у пациентов с atopической астмой средней и тяжелой степени значительно снижается необходимость в пероральных ГКС.

Оценка эффективности лечения омализумабом проводится на 16-й неделе терапии. Тогда же

принимается решение о целесообразности продолжения лечения.

Как правило, Ксолар хорошо переносится и не вызывает серьезных нежелательных реакций, не повышает вероятность развития злокачественных и системных заболеваний. Это связано с тем, что размеры образующихся побочных продуктов – комплексов «омализумаб – IgE» – не превышают 1000 кДа, они неактивны, не активируют комплемент и не представляют иммуногенной опасности. Применение Ксолара высокоэффективно не только с медицинских, но и с экономических позиций: расходы на приобретение омализумаба компенсируются сокращением расходов на госпитализацию и лечение пациентов с БА, получавших неадекватную терапию.

### Заключение

Моноклональные антитела против IgE (омализумаб, Ксолар) являются на сегодняшний день доступным видом биологической терапии для пациентов с тяжелой аллер-

гической БА. Использование Ксолара позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания и повысить качество жизни пациентов. Препарат эффективен в отношении снижения симпто-

мов и обострений БА, а также доз ГКС и потребности в препаратах «скорой помощи».

Чрезвычайно важно, что достигнутое на фоне длительного применения Ксолара уменьшение тяжести течения бронхиальной астмы сохраняется после окончания курса терапии. ☺

<sup>17</sup> Bousquet J, Rabe K, Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 7. P. 1483–1492.



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



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

**Зайдите к нам!**

# Изихейлер

Формотерол  
Будесонид



## Выбор пациентов<sup>1,2</sup>

- Порошковые ингаляторы, активируемые вдохом<sup>3</sup>
- Стабильное высокоточное дозирование<sup>4</sup>
- Эффективная бронходилатация даже при сниженной функции дыхания<sup>5, 6</sup>
- Легко обучить, легко научиться, легко применять<sup>1</sup>

1) Ahonen A, et al. Curr Ther Res Clin Exp 2000;61:61-73

2) Kurzawa R, et al. Pneumo Info 2009;2;5:1-8

3) Инструкции по препаратам Изихейлер будесонид, Изихейлер Формотерол

4) Palander A, et al. Clin Drug Invest 2000; 20:25-33

5) Koskela T, et al. Respir med 2000; 94:1229-1233

6) Malmberg LP, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:257-262

Будесонид Изихейлер: № регистрационного удостоверения ЛС-002227 от 20.10.2011  
Формотерол Изихейлер: № регистрационного удостоверения ЛС-002226 от 30.09.2011