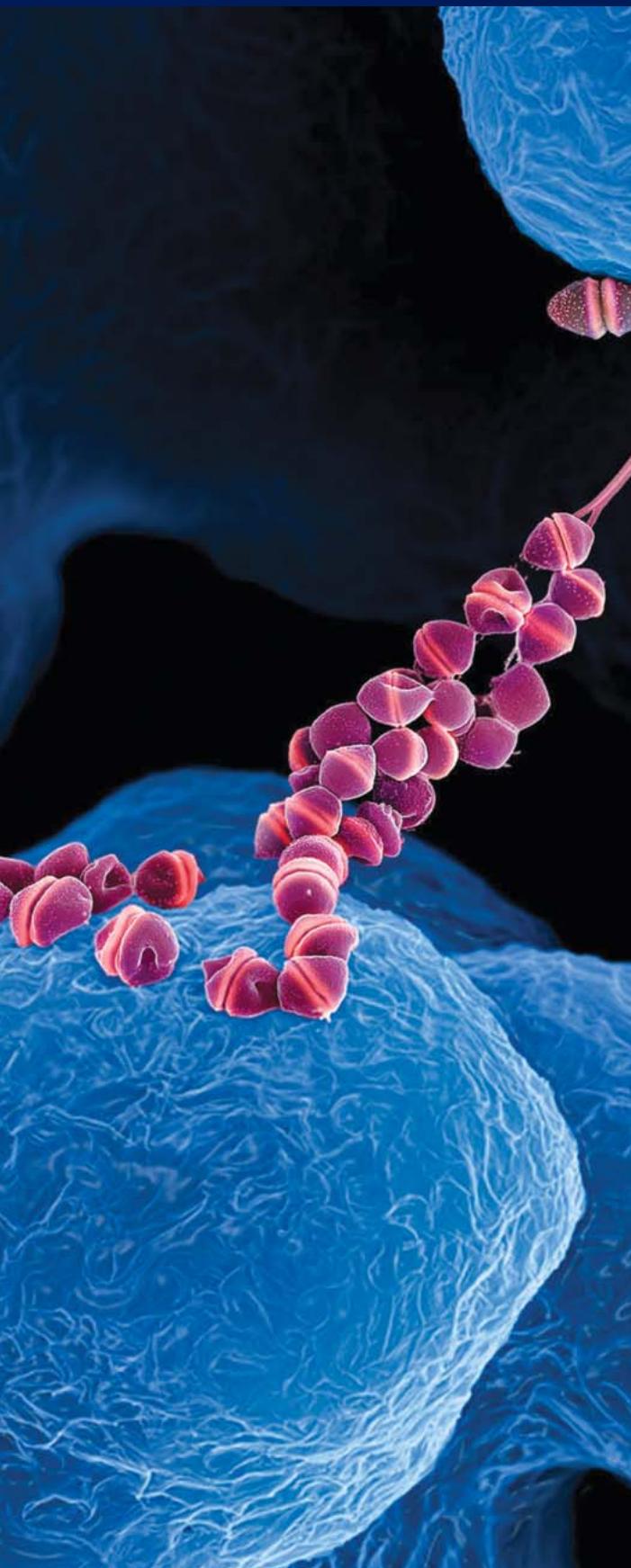


# CONSILIUM MEDICUM [пульмонология/лор]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



- ХОБЛ. Выбор стратегии и тактики ведения пациента. Терапевтические особенности и возможности
- Внебольничная пневмония. Критерии тяжести. Оценка прогноза. Схемы антимикробной терапии
- Кашель. Как помочь пациенту?
- Интерстициальные заболевания легких. Эволюция классификации
- Клиническая оториноларингология. Актуальные проблемы и адекватные подходы к терапии
- Респираторная патология. Влияние коморбидного фона
- Аллергенспецифическая иммунотерапия в лечении атопии
- Хроническая крапивница и стресс
- Аллергический ринит. Алгоритм ведения пациента



XI научно-практическая конференция  
**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ  
В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ**  
Тематическая выставочная экспозиция

**30 – 31 МАЯ 2013 г.**

Здание  
Правительства Москвы  
ул. Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!

30-31 мая 2013 года состоится XI Московская научно-практическая конференция  
«Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии».

Конференция будет проводиться в Здании Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, 36/9).  
Данная конференция организуется в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение г. Москвы и Московского региона».

**Организаторы конференции:**

Департамент здравоохранения города Москвы  
ГБУЗ «Московский научно-практический Центр оториноларингологии» ДЗМ  
Кафедра оториноларингологии лечебного факультета  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФармДиалог»

**Цель конференции:**

Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах профилактики и лечения заболеваний, ускорение внедрения современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

**Основные тематические направления конференции:**

- Диспансеризация в оториноларингологии и ее роль в профилактике заболеваний ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, суставов, мочевыделительной системы и т.д.
- Повышение эффективности, качества и обеспечение большей доступности специализированной оториноларингологической помощи в городе в период модернизации здравоохранения
- Заболевания верхних дыхательных путей и уха, как дебют редких и системных заболеваний
- Ранняя диагностика онкологических заболеваний ЛОР-органов
- Полипозный синусит и бронхиальная астма
- Особенности клинического течения и лечебной тактики при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов в зависимости от биологических свойств возбудителя
- Нозокомиальные инфекции ЛОР-органов
- Тканевые технологии в оториноларингологии
- Послеоперационный период при хирургических вмешательствах на верхних дыхательных путях и ухе
- Современный взгляд на диагностику и лечение заболеваний ЛОР-органов в детском возрасте
- Клинико-функциональные параллели при патологии гортани у взрослых и детей; особенности хирургической фонопедической реабилитация голосовой функции больных разных возрастных групп
- Трансназальная и транstemпоральная хирургия заболеваний основания черепа
- Реконструктивно-сансирующие хирургические вмешательства на среднем ухе при хроническом гнойном среднем и отите и его осложнениях
- Методы диагностики и реабилитации (медикаментозная, физическая, физиотерапевтическая и хирургическая) пациентов с нарушениями слуха и вестибулярной функции

**Докладчики и аудитория:**

В работе конференции примут участие руководители и врачи-специалисты МНПЦ оториноларингологии, руководители специализированных отделений многопрофильных больниц и клиник Москвы, специалисты оториноларингологических кабинетов лечебно-профилактических учреждений Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты, заведующие кафедр, директора центров, ведущие ученые и практики в оториноларингологии, а также смежных медицинских специальностях (аллергологи, микробиологи, клинические фармакологи, ревматологи, патофизиологи и др.). Планируются выступления ведущих профессоров Англии и Германии. В рамках конференции будут проходить симпозиумы, посвященные использованию современных медицинских препаратов и оборудования в практике ЛОР-врача.

**В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция**

**Адрес:** г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9.

**Время проведения:** 30 и 31 мая с 9.00 до 18.00 (Вход по пригласительным билетам).

**Дополнительная информация:**

Информационно-выставочное агентство  
«ИнфоМедФарм Диалог»  
125047, Москва, ул. Фадеева, д. 7, к. 2  
Т/ф.: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 250-25-06,  
8 (499) 251-41-50  
E-mail: [info@infomedfarmdialog.ru](mailto:info@infomedfarmdialog.ru)  
[www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



# Редакционный совет

№3, том 15, 2013 г.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299  
Общий тираж 55 тыс. экз.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.  
Все права защищены. 2013 г.

Научное производственно-практическое издание.  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

## объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83  
E-mail: [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

А.В. Шухова (руководитель отдела),  
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,  
А.Ю. Макарычева, Д.А. Катаев

**Арт-директор:**  
Э.А. Шадзевский



«Медиа Медика»

Адрес: 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:**  
Т.Л. Скоробогат  
[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми  
клиентами:**

Н.А.Зуева  
[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:**  
Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**  
Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина

**Менеджер по работе с подписчиками:**

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)  
E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

## Аллергология

### и иммунология

Н.И. Ильина  
Е.С. Феденко  
Р.М. Хайтов

## Ангиология

В.Ю. Богачев  
И.А. Золотухин  
В.М. Кошкин  
А.В. Покровский  
Ю.М. Стойко

## Аnestезиология и интенсивная терапия

А.В. Бугров  
Б.Р. Гельфанд  
И.В. Молчанов  
В.А. Руднов  
А.И. Салтанов  
Л.Е. Цыпин  
Е.М. Шифман

## Внутренние болезни

О.М. Драпкина  
Л.Б. Лазебник  
А.Л. Сыркин

## Гастроэнтерология и гепатология

Ю.В. Васильев  
В.Т. Ивашкин  
А.В. Калинин  
И.В. Маев  
О.Н. Минушкин  
М.Ю. Надинская  
А.И. Парфенов  
С.Д. Подымова  
П.Л. Щербаков

## Гематология

А.Г. Румянцев

## Гериатрия

Л.И. Дворецкий  
Ю.В. Конев

## Гинекология

А.Д. Макацария  
В.Н. Прилепская  
В.Н. Серов  
В.П. Сметник

## Дерматология и венерология

В.И. Кисина  
Н.Г. Кочергин  
Ю.К. Скрипкин  
С.М. Федоров  
А.А. Халдин

## Инфекции и антимикробная терапия

Н.В. Белобородова  
В.В. Белобородов  
И.И. Деревянко  
С.В. Сидоренко  
С.В. Яковлев

## Кардиология

Ю.Н. Беленков  
Ю.А. Бунин  
М.А. Гуревич  
А.И. Мартынов  
О.Д. Остроумова

Б.А. Сидоренко  
С.Н. Терещенко  
И.Е. Чазова  
Е.В. Шляхто

## Клиническая фармакология

Ю.Б. Белоусов  
А.Л. Верткин  
Т.Е. Морозова  
Е.А. Ушакова  
Е.В. Ших

## Неврология и нейрохирургия

А.Н. Бойко  
О.В. Воробьев  
Е.И. Гусев  
И.В. Дамулин  
Т.Л. Демина  
П.Р. Камчатнов  
В.В. Крылов  
О.С. Левин  
Л.Б. Лихтерман  
В.И. Скворцова  
З.А. Суслина  
А.И. Федин  
Н.Н. Яхно

## Неотложная помощь

Б.М. Блохин

## Нефрология

Л.В. Козловская

Н.А. Мухин

## Онкология

А.М. Гарин  
И.В. Поддубная

## Оториноларингология

М.Р. Богомильский  
С.Я. Косяков  
А.И. Крюков  
А.С. Лопатин  
А.Ю. Овчинников

## Педиатрия и детская хирургия

А.А. Баранов  
Н.Н. Ваганов  
Н.А. Геппе  
О.В. Зайцева  
И.Н. Захарова  
Ю.Ф. Исаков  
Н.А. Коровина  
В.А. Ревякина  
Г.А. Самсыгина  
В.К. Таточенко  
В.Ф. Учайкин

## Профессиональные болезни

С.А. Бабанов  
В.В. Косарев

## Психиатрия и наркология

Ю.А. Александровский  
Н.Н. Иванец  
А.Б. Смулевич

## Пульмонология

С.Н. Авдеев  
А.С. Белевский  
А.А. Визель  
М.М. Илькович  
Н.П. Княжеская  
В.Е. Ноников  
С.И. Овчаренко  
А.И. Синопальников  
А.Г. Чучалин

## Ревматология

Н.В. Бунчук  
Е.Л. Насонов  
Н.А. Шостак

## Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

И.М. Макеева  
Е.А. Скатова

## Урология

Ю.Г. Аляев  
Л.М. Гориловский  
К.И. Забиров  
О.Б. Лоран  
Д.Ю. Пушкирь  
М.Ф. Трапезникова

## Фтизиатрия

С.Е. Борисов  
В.Ю. Мишин  
М.И. Перельман  
Е.И. Шмелев

## Хирургия

М.Д. Дибиров  
А.И. Кириенко  
В.П. Кочуков  
В.С. Савельев

## Эндокринология

А.С. Аметов  
И.И. Дедов  
И.Ю. Демидова  
Г.А. Мельниченко  
Е.А. Трошина  
В.В. Фадеев  
М.В. Шестакова

# Содержание

## РЕСПИРАТОРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<b>Значение моксифлоксацина для терапии ХОБЛ</b> С.Н.Авдеев	5
<b>Подходы к рациональной антимикробной терапии внебольничной пневмонии у госпитализированных больных</b> А.И.Синопальников, А.В.Астафьев	13
<b>Информационное письмо</b>	23
<b>Некоторые аспекты кардиоваскулярной безопасности тиотропия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца</b> Н.А.Кароли, А.П.Ребров	24
<b>Результаты муколитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких</b> У.Р.Фархутдинов, В.В.Петряков, Р.Р.Фархутдинов, Ш.У.Фархутдинов	29

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

<b>Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких.</b> <b>Что нового дает пересмотр классификации 2012 г.</b> (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества)	33
В.А.Капустина, С.И.Овчаренко	
<b>Острый тонзиллофарингит</b> С.Я.Косяков, И.Б.Анготоева	36
<b>Солитарные опухоли легких: возможности этиологической диагностики</b> Э.М.Ходош	41
<b>Избыточная масса тела и инфекция: проблемы выбора антибактериального препарата</b> Л.И.Дворецкий	47
<b>Кашель: подходы к диагностике и лечению</b> А.А.Зайцев	50

## ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

<b>Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии</b> Н.Г.Астафьева, И.В.Гамова, Е.Н.Удовиченко, И.А.Перфилова, Д.Ю.Кобзев, Л.К.Вачугова	55
<b>Ступенчатая терапия аллергического ринита</b> А.Б.Туровский, В.В.Кондрашкина, Ю.А.Карюк	63
<b>Хроническая крапивница и стресс: разные грани проблемы</b> О.С.Дробик, М.Ю.Воронова	68

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

<b>Цефисим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Наблюдательная программа</b> И.А.Гучев, Е.В.Сафонова, А.Н.Цой	72
<b>Клинические аспекты антибактериальной терапии при осложнениях острых респираторных вирусных инфекций (лекция по клинической фармакологии)</b> С.М.Рыкова, Т.Е.Морозова	79
<b>Целесообразность применения местных препаратов при лечении инфекций ЛОР-органов</b> О.А.Егорова	83
<b>Острый бактериальный синусит: новые возможности антибактериальной терапии (реферат)</b>	90

# Значение моксифлоксацина для терапии ХОБЛ

С.Н.Авдеев  
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1–3]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет около 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [4].

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества, летальность при ХОБЛ занимает четвертое место среди всех причин смерти в общей популяции [5]. Более того, этот показатель постоянно растет [6]. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ выйдет на третье место среди всех причин летальности и на первое – среди всех причин инвалидности у взрослых [6].

## Обострения ХОБЛ

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [7]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Согласно определению руководства GOLD (2011 г.): «Обострение ХОБЛ – острое состояние, которое характеризуется ухудшением респираторных симптомов, выходящим за пределы обычных суточных

колебаний, и данное состояние требует коррекции плановой медикаментозной терапии» [1].

Частые обострения у больных ХОБЛ приводят к более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни больных и сопряжены с существенными экономическими расходами на лечение [8]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [9], повышают риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта [10]. Обострения ХОБЛ являются одной из непосредственных причин смерти больных [11, 12]. По данным международной статистики, летальность в стационаре больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, составляет 8%, а через 1 год после обострения – 23% [13].

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты [14, 15], однако причины примерно 20–30% случаев обострений установить не удается (см. таблицу). Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [15]. Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких пациентов могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*.

Одна из теорий патогенеза бактериальных обострений ХОБЛ и хронического бронхита (ХБ) рассматривает возникновение обострения как следствие повышения концентрации бактерий в дыхательных путях, т.е. повышение бактериальной нагрузки, причем речь идет о тех

## Причины инфекционных обострений ХОБЛ (S.Sethi, T.Murphy, 2008)

Доля среди причин обострений, %	Возбудители	Пропорция среди патогенов, %
<b>Бактерии</b>		
40–50	<i>Нетипируемые H. influenzae</i>	20–30
	<i>S. pneumoniae</i>	10–15
	<i>M. catarrhalis</i>	10–15
	<i>Pseudomonas</i> spp.	5–10, выделяют при тяжелом течении ХОБЛ, сопутствующих бронхозактазах и частых обострениях
	<i>Enterobacteriaceae</i>	5–10, выделяют при тяжелом течении ХОБЛ и частых обострениях
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Выделяют часто, патогенетическое значение неясно
	<i>Haemophilus hemolyticus</i>	Выделяют часто, патогенетическое значение неясно
30–40	<i>S. aureus</i>	Выделяют нечасто, патогенетическое значение неясно
	<i>Rhinovirus</i>	20–25
	<i>Parainfluenzae</i>	5–10
	<i>Influenza</i>	5–10
	<i>RSV</i>	5–10
	<i>Coronavirus</i>	5–10
5–10	<i>Adenovirus</i>	3–5
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2
<b>Атипичные бактерии</b>		

Рис 1. Алгоритм применения антибиотиков при обострениях ХОБЛ (S.Sethi, T.Murphy, 2008).



же самых бактерий, которые колонизируют дыхательные пути больного [16]. Однако в нескольких проведенных исследованиях такая модель была поставлена под сомнение, так как часто оказывалось, что в периоды обострения и ремиссии бактериальная нагрузка у одного и того же больного практически одинаковая [17].

В настоящее время все большую популярность получает другая теория, согласно которой основное значение в развитии обострений имеет приобретение «нового» штамма микроорганизма, т.е. бактериальная инфекция дыхательных путей является динамичным и комплексным процессом. Доказано, что приобретение «новых» штаммов таких микроорганизмов, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, ассоциировано с развитием обострений ХОБЛ [18–20]. Такой механизм пока не был показан для других бактерий, таких как *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*. Для *P. aeruginosa* возможен и альтернативный механизм развития обострений: переход из состояния биопленок в свободное планктоническое состояние, повышение бактериальной нагрузки или реинфекция вследствие резкого снижения иммунитета у таких тяжелых больных [21].

Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения антибактериальных препаратов. Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в наши дни. Основным аргументом противников антибактериальной терапии (АБТ) при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая оболочка бронхов, и поэтому нередко наступает спонтанная ремиссия обострения даже без этиотропной терапии [22].

В одном из недавно выполненных метаанализов, включавшем 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), было показано, что АБТ по сравнению с плацебо приводила к меньшему числу неудач терапии (отношение шансов – ОШ 0,25) и была ассоциирована с более низкой летальностью (ОШ 0,20) в группе больных с тяжелым обострением ХОБЛ, требовавших их госпитализации в стационар [23]. Однако АБТ не снижала число неудач терапии у амбулаторных больных с легкими и среднетяжелыми обострениями ХОБЛ (ОШ 1,09).

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>), предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания [24] и предшествующая АБТ [1, 2, 25]. Современная схема терапии обострений ХОБЛ представлена на рис. 1 [26].

### Особенности респираторных фторхинолонов и моксифлоксацина

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин и гемифлоксацин). В отличие от препаратов более ранних генераций (офлоксацин, ципрофлоксацин) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, включая и мультирезистентные штаммы [27]. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (в том числе *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточным патогенам (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) [28].

Представитель IV поколения фторхинолонов моксифлоксацин обладает бактерицидной активностью в отношении большинства потенциально патогенных микроорганизмов (ППМ), обнаруживаемых в респираторном секрете больных ХОБЛ, и сегодня является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей.

Моксифлоксацин обладает привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к созданию высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте и высокой биодоступностью (? 90%) при приеме внутрь [28]. Длительный период полувыведения препарата и постантбиотический эффект делают возможным его назначение 1 раз в сутки. Удобный режим дозирования значительно повышает комплаенс больных к проводимой терапии [29]. Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм у моксифлоксацина позволяет его использование для ступенчатой схемы терапии.



150 Years  
Science For A Better Life®



# Авелокс®

## Антибактериальная терапия без ошибок и экспериментов!

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов<sup>1,2</sup>
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность<sup>3</sup>

1. Miravitles M et al. Clin Drug Invest 2004; 24 (2): 63-72.

2. Wilson R et al. Chest 2004; 125: 953-964.

3. Data on file. Calculation method as described in PSURs, using DDDs sold (as of May 31 2009).

**Торговое название:** АВЕЛОКС®. **Регистрационный номер:** П N012034/01; П N012034/02. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: **острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита;** несложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраборбидинальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; несложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т. ч. сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой. Моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышенением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, преходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т. ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия. **Способ применения и дозы:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокс® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

**ЗАО «Байер»**

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2.  
Тел.: + 7 (495) 231-12-00. Факс: + 7 (495) 231-12-02  
[www.bayerhealthcare.ru](http://www.bayerhealthcare.ru)

\*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

**Авелокс®**  
моксифлоксацин

Реклама LRU.GM/02.2013.0228

К преимуществам респираторных фторхинолонов относится низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов. В то время как во всем мире, в том числе и России, наблюдается тревожная тенденция повышения доли респираторных патогенов (в первую очередь *S. pneumoniae*), резистентных к пенициллину и макролидам, антибиотикорезистентность к новым фторхинолонам пока низка [30–32]. По данным многоцентровых проспективных исследований ПeГAC–I, ПeГAC–II, ПeГAC–III, проведенных в России в 1999–2009 гг., все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к моксифлоксацину, независимо от их резистентности к другим антибиотическим препаратам [30–32].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность моксифлоксацина при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в нескольких крупных РКИ [33–35]. Примечательно, что в сравнительных РКИ респираторный фторхинолон моксифлоксацин показал преимущество перед препаратами сравнения по «новым» для данного типа клинических исследований коучечным точкам.

### Исследование MOSAIC

Исследование MOSAIC (Moxifloxacin Oral tablets to Standart oral antibiotic regimen given as a first-line therapy in outpatients with Acute Infective exacerbation of Chronic bronchitis) являлось многоцентровым рандомизированным двойным слепым, сравнивавшим эффективность 5-дневной терапии моксифлоксацином и 7-дневной стандартной АБТ (амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки, или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, или цефуроксима аксетил 250 мг 2 раза в сутки) у больных с обострением ХОБЛ/ХБ [34]. После 12-месячного периода наблюдения 733 пациента с обострением ХОБЛ/ХБ были включены в данное исследование. Клиническая эффективность оценивалась на 7–10-й день после завершения курса АБТ и затем – до следующего периода обострения (максимальный срок наблюдения – 9 мес). Клиническая эффективность была сходной в 2 группах и составила 87,2% в группе моксифлоксацина и 84,2% – в группе стандартной терапии, но полное исчезновение симптомов обострения в конце лечения чаще наблюдалось в группе моксифлоксацина: у 70,9 и 62,8% больных ( $p=0,02$ ) соответственно. Эрадикация возбудителей также была достоверно выше у пациентов, принимавших моксифлоксацин (91,5% vs 81%,  $p=0,05$ ) соответственно. Терапия моксифлоксацином привела к значительному сокращению курсов дополнительной АБТ после завершения основной терапии (8,8% vs 14,8%,  $p=0,045$ ) и увеличению времени до следующего обострения (133 дня vs 118 дней,  $p=0,03$ ).

Таким образом, исследование MOSAIC продемонстрировало, что более высокая бактериологическая эффективность, показанная *in vitro*, а также улучшенные фармакокинетические свойства новых фторхинолонов, таких как моксифлоксацин, позволяют добиться лучшего клинического эффекта АБТ *in vivo* у больных с обострением ХОБЛ/ХБ. Различия между антибактериальными препаратами можно получить, если использовать более адекватные конечные точки, такие как скорость разрешения обострения, полное исчезновение симптомов, потребность в назначении дополнительных антибиотиков и время до следующего обострения [34, 36].

Post-hoc-анализ данных исследования MOSAIC позволил оценить основные прогностические факторы, влияющие на краткосрочные и отдаленные исходы обострений ХОБЛ [24]. Оказалось, что число обострений в течение последнего года и исходное значение ОФВ<sub>1</sub> являются значимыми неблагоприятными прогностическими факторами как для краткосрочных, так и для отдаленных исходов обострений ХОБЛ. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания также неблагоприятно влияют на краткосрочные исходы обостре-

ний ХОБЛ. Пожилой возраст, применение бронхолитиков во время обострения являются факторами риска скорых повторных рецидивов обострений. Данный анализ также позволил выделить подгруппы пациентов, для которых прогностически благоприятное влияние моксифлоксацина на отдаленные результаты лечения обострений ХОБЛ было особо значимым, к таким относятся пациенты с частыми обострениями ХОБЛ и лица старше 65 лет.

### Исследование MAESTRAL

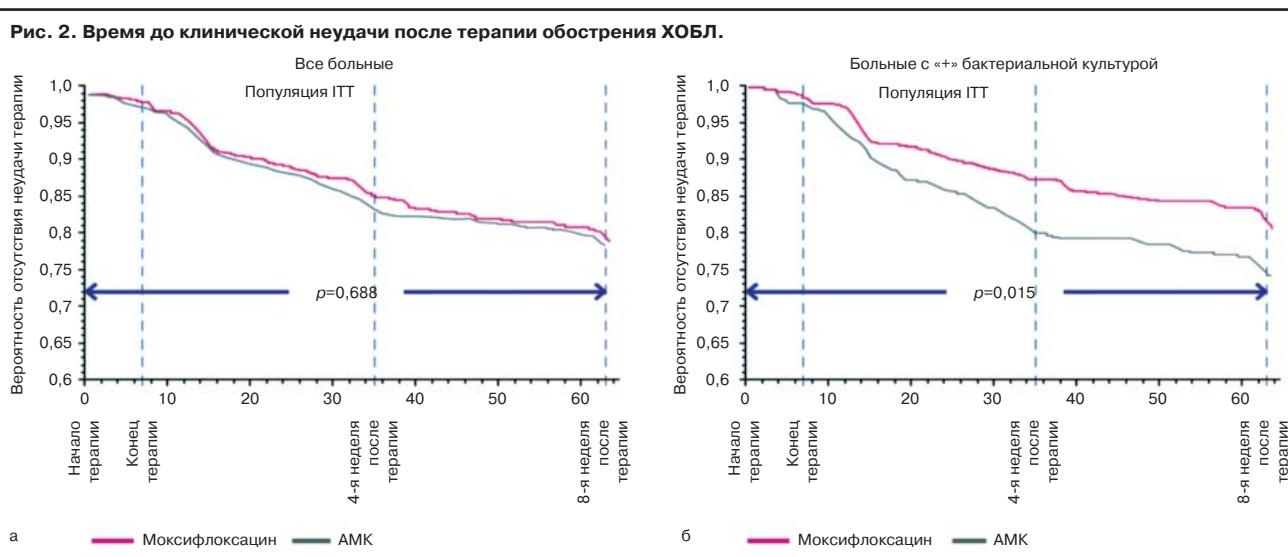
В большинстве международных и национальных руководств приводятся рекомендации по выбору в качестве препаратов 1-й линии для больных с осложненными обострениями ХОБЛ либо амоксициллина/claveуланата (АМК), либо респираторных фторхинолонов (моксифлоксацина или левофлоксацина) [1, 37], но ранее ни в одном исследовании не изучали преимущества одного препарата над другим. Таким образом, настала необходимость проведения клинического исследования по сравнению эффективности разных антибиотиков при обострениях ХОБЛ, особенно у больных с риском неблагоприятного исхода обострения, которым требуется максимально эффективная терапия.

Недавно были опубликованы результаты исследования MAESTRAL (The Moxifloxacin in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis Trial), главной целью которого являлось сравнение эффективности АМК в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и моксифлоксацина 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней при амбулаторном лечении обострения ХОБЛ у пациентов с высоким риском неэффективности АБТ [35]. В исследование были включены 1372 амбулаторных больных с обострением ХОБЛ 1-го типа по классификации Anthonisen. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 69 лет, средний ОФВ<sub>1</sub> ? 36%, у подавляющего большинства больных имелись сопутствующие заболевания (? 80%), и 35% всех пациентов с ХОБЛ во время обострения получали системные глюкокортикоиды (ГКС) [35].

Число клинических неудач через 8 нед от начала терапии в 2 группах больных было практически одинаковым, в группе моксифлоксацина оно составило 20,6%, а в группе АМК ? 22,0% (рис. 2, а). Однако среди пациентов с положительными бактериальными культурами различие по числу клинических неудач терапии было достоверным, у больных, принимавших моксифлоксацин, их было меньше на 6% (19,0% vs 25,4%;  $p=0,015$ ) (рис. 2, б). Данное бактериологическое преимущество моксифлоксацина было особенно очевидно для *H. influenzae* – наиболее частого патогена, вызывающего обострения ХОБЛ (рис. 3). Время до развития клинической неудачи терапии у больных с доказанным бактериальным обострением ХОБЛ, принимавших моксифлоксацин, было достоверно длиннее по сравнению с пациентами, принимавшими АМК ( $p=0,015$ ).

В целом среди пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией клиническое излечение на 8-й неделе после терапии чаще наблюдалось у пациентов с бактериальной эрадикацией к концу курса АБТ (79,7% vs 54,7%;  $p<0,0001$ ). Такие результаты были закономерны как при терапии моксифлоксацином (84,3% vs 53,4%;  $p<0,0001$ ), так и при терапии АМК (74,6% vs 55,7%;  $p=0,0007$ ).

Клинические неудачи терапии чаще наблюдались у больных, получавших терапию системными стероидами (26,4% vs 32,8% в группах моксифлоксацина и АМК;  $p=0,168$ ) по сравнению с пациентами, их не получавшими (17,7% vs 15,8% в группах моксифлоксацина и АМК;  $p=0,505$ ). В то же время у пациентов, принимавших моксифлоксацин и системные ГКС, было отмечено недостоверное уменьшение числа клинических неудач по сравнению с больными, принимавшими АМК и системные ГКС.

**Рис. 2. Время до клинической неудачи после терапии обострения ХОБЛ.**

Оба режима терапии хорошо переносились больными, наиболее частые нежелательные явления были связаны с желудочно-кишечным трактом, но ни в одной из групп терапии их количество не превышало 2%. Число госпитализаций также оказалось сходным в 2 группах терапии (6,1 и 7,0% в группах моксифлоксацина и АМК соответственно;  $p=0,48$ ).

Полученные результаты подчеркивают важность бактериальной эрадикации для предотвращения рецидивов обострений [38, 39] и являются подтверждением гипотезы о том, что продолжающееся воспаление дыхательных путей, вызванное персистирующей инфекцией, является основной причиной рецидивов и частых обострений ХОБЛ [20].

Таким образом, исследование MAESTRAL продемонстрировало, что моксифлоксацин и АМК обладают сходной эффективностью при обострениях у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Однако у больных с доказанной бактериальной причиной обострений ХОБЛ моксифлоксацин показал большую эффективность по сравнению с АМК по снижению числа неудач терапии в течение 8 нед.

### Исследование AVANTI

Недавно были представлены результаты крупного проспективного наблюдательного исследования AVANTI (AVelox in Acute Exacerbations of chroNic bronchiTIs), которое проводилось в центрах 8 стран Восточной Европы, в том числе и России [40]. В данное исследование были включены 2536 пациентов с обострением ХБ (из них 66,0% имели ХОБЛ). Около 54% пациентов были курильщиками, среднее число обострений в последние 12 мес составляло 2,7, и 26,3% больных ранее были госпитализированы по поводу обострений ХБ. Всем пациентам в качестве антибактериального препарата назначался моксифлоксацин в дозе 400 мг/сут, длительность терапии устанавливал лечащий врач. Среднее время назначения моксифлоксацина составило 6,4 дня (диапазон от 1 до 15 дней). Во время периода наблюдения полное разрешение симптомов и признаков обострения ХБ (лихорадка, кашель, одышка, повышение объема и гнойности мокроты) отмечено у большинства больных (77–89%). Терапия моксифлоксацином приводила к улучшению симптомов в среднем через 3,4 дня терапии. На 3-й день терапии улучшение симптомов наблюдалось у 60,7% больных, на 5-й – у 93,2% и на 10-й – у 99,3%. У 93% пациентов к 10-му дню отмечено полное исчезновение всех симптомов. Не было выявлено различий по динамике клинической картины на фоне АБТ между больными с разными сопутствующими заболеваниями.

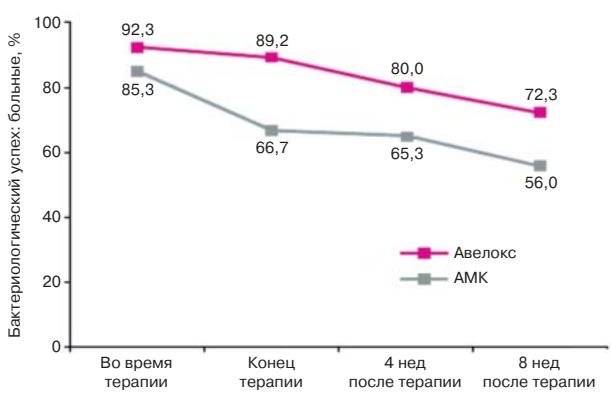
Интересно отметить очень высокий комплаенс лечащих врачей (99,6%) к соблюдению рекомендованного режима АБТ моксифлоксацином, что отражает простоту схемы терапии, отсутствие необходимости коррекции доз в зависимости от тяжести заболевания, массы тела больного и т.д. Почти все лечащие врачи (? 98%) отметили очень хорошую переносимость препарата пациентами. Число нежелательных явлений в настоящем исследовании было очень низким (2,3%), и лишь у 0,15% больных они были расценены как серьезные. Около 99% пациентов отметили, что они «очень удовлетворены» и «удовлетворены» проводимой терапией.

Достоинством данного исследования является то, что оно отражает практику терапии обострения ХОБЛ/ХБ в условиях реальной жизни, что значительно дополняет результаты уже представленных РКИ. Исследование AVANTI продемонстрировало высокую эффективность и безопасность моксифлоксацина для терапии обострения ХОБЛ/ХБ в амбулаторных условиях, в том числе у пациентов с широким спектром сопутствующих заболеваний, а также показало простоту протокола АБТ на основе моксифлоксацина.

### Хроническая бронхиальная инфекция

В многочисленных исследованиях было показано, что у больных ХОБЛ происходит бактериальная колонизация дистальных дыхательных путей [41]. Доказательства наличия бактериальной флоры в дыхательных путях больных ХОБЛ получены не только с помощью исследования мокроты, но и с применением методов, позволяющих исключить контаминацию материала микроорганизмами из верхних дыхательных путей – защищенной щеточной биопсии [42–45].

В последнее время вместо термина «колонизация» чаще используется термин «хроническая бронхиальная инфекция» [46]. Бактериальная колонизация дыхательных путей отражает состояние организма человека, при котором нарушенные факторы защиты способны ограничить увеличение числа бактерий, но не способны вызвать их полную эрадикацию, при этом микроорганизм не оказывает существенного влияния на макроорганизм [47, 48]. Однако бактерии не являются «невинными попутчиками», они способны связываться с бронхиальным секретом, продуцировать токсины, вызывающие *in vitro* повреждение эпителиальных клеток, и стимулировать продукцию цитокинов [49, 50]. Сегодня накоплено достаточно доказательств, подтверждающих роль бактерий в развитии хронического воспаления дыхательных путей [44, 51], системного воспаления [52], повышенного числа обострений ХОБЛ [53] и сниженного качества жизни пациентов [54].

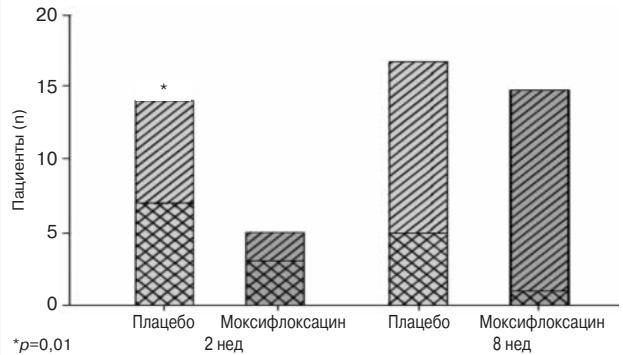
**Рис. 3. Эрадикация *H. influenzae* у больных с обострением ХОБЛ (ITT-популяция).**

Именно поэтому понятие «хроническая бронхиальная инфекция» более полно отражает роль микробного фактора в патогенезе ХОБЛ [46].

Курение и табачный дым являются, несомненно, основным, однако не единственным фактором, приводящим к развитию воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ. Так, было показано, что у экс-курильщиков сохраняется воспаление в дыхательных путях, и оно имеет такие же характеристики, как у курящих [55, 56]. Одним из объяснений этого персистирующего воспаления при ХОБЛ может быть наличие хронической инфекции [46]. Наибольшее этиологическое значение имеют такие микроорганизмы, как *Adenovirus*, *C. pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci*, а также потенциально патогенные бактерии.

В исследование E.Monso и соавт., посвященное изучению факторов риска хронической бактериальной инфекции, был включен 41 больной ХОБЛ в стабильный период [45]. Значимая концентрация микроорганизмов (более  $10^3$  КОЕ/мл при использовании защищенной щеточной биопсии) была выявлена у 22% больных (чаще всего выявлялась *H. influenzae*). Была отмечена достоверная зависимость фактора бактериальной колонизации от статуса курения (ОШ 9,83, доверительный интервал – ДИ 1,16–83,20) и от выраженности снижения показателя форсированной жизненной емкости легких (ОШ 0,73, ДИ 0,65–0,81). Оба фактора – и курение, и выраженная бронхиальная обструкция – вызывают повреждение системы мucoцилиарного транспорта, что, по всей видимости, и является основной причиной хронической бактериальной инфекции у больных ХОБЛ.

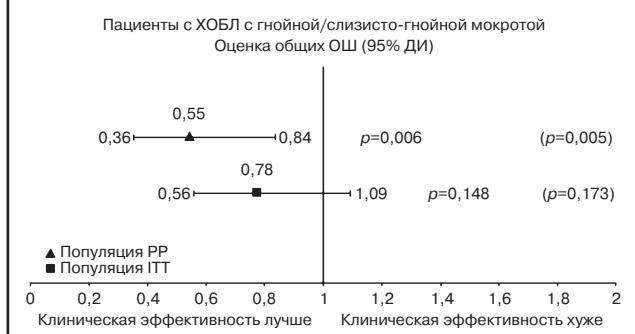
В исследовании A.Sethi и соавт. была изучена гипотеза о том, что бактериальная колонизация как провоспалительный стимул при ХОБЛ не зависит от текущей экспозиции к табачному дыму [51]. В исследование были включены 26 пациентов с ХОБЛ, бросивших курить более 1 года назад, 20 экс-курильщиков без признаков ХОБЛ и 15 никогда не куривших лиц. ППМ были обнаружены у 34% больных ХОБЛ (чаще всего *Haemophilus*), у 20% некурящих и не выявлены в группе экс-курильщиков. Выявлено, что у больных ХОБЛ имеет место повышение абсолютного и относительного количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) по сравнению с пациентами 2 других групп. У пациентов с ХОБЛ выявлено повышение концентрации интерлейкина (ИЛ)-8 и лейкотриена  $B_4$ , а также уровня протеиназ и их ингибиторов, включая матриксные металло-протеиназы (ММР)-9 и тканевые ингибиторы (TIMP)-1. Концентрации ИЛ-8, ММР-9 и TIMP-1 коррелировали с числом нейтрофилов в БАЛ. Тот факт, что ИЛ-8 и число нейтрофилов связаны с бактериальной нагрузкой, указывает на то, что хроническая инфекция дыхательных путей вносит вклад в развитие воспаления и прогрессирования обструкции при ХОБЛ.

**Рис. 4. Число пациентов с положительными культурами ППМ в мокроте через 2 и 8 нед после рандомизации. Показаны пропорции больных с персистирующими (▨) и вновь приобретенными микроорганизмами (▨).**

М.Tumkayaa и соавт. в проспективном исследовании изучали взаимосвязи между частотой обострений, воспалением и наличием хронической инфекции дыхательных путей у больных ХОБЛ [57]. В исследование были включены 39 пациентов с легким или умеренно тяжелым течением ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> 71±12%). При использовании фибробронхоскопии с взятием БАЛ положительная бактериальная культура была выявлена у 61,5% пациентов с ХОБЛ и у 27,8% добровольцев (чаще выделяли *Neisseria* spp., *Sreptococcus* spp. и *Haemophilus influenzae*). ППМ были обнаружены в БАЛ у 68,4% пациентов с частыми обострениями ХОБЛ и у 55% – с нечастыми. Концентрация ИЛ-8 была выше у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями. Количество микроорганизмов коррелировало с уровнем провоспалительных маркеров у больных ХОБЛ. Сильная связь обнаружена между бактериальной нагрузкой и уровнем ИЛ-8 ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Логистический регрессионный анализ показал, что повышение уровня ИЛ-8 в БАЛ на 1 пкг/мл повышает риск частых обострений (Exp B=1,007, 95% ДИ 1,001–1,012;  $p<0,05$ ). Таким образом, персистирующая бактериальная инфекция и воспаление вносят свой вклад в развитие обострений при ХОБЛ.

Возникает вопрос: можно ли разорвать данный порочный круг – инфекция → воспаление → обострение → инфекция? Вполне возможно, что бактериальная эрадикация с помощью АБТ является методом, направленным на подавление хронической бактериальной инфекции и воспаления дыхательных путей. Кроме того, с учетом отрицательных результатов ранних исследований, посвященных так называемой профилактической терапии при ХБ [58], необходимо обосновать выбор антибактериального препарата, длительность и кратность терапии. Важные предварительные данные получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M.Miravitles и соавт., которые показали, что у больных ХОБЛ (n=40) с хронической бронхиальной колонизацией (наличие в мокроте *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus* spp., *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* в концентрациях  $10^2$  КОЕ/мл и более) 5-дневный курс терапии моксифлоксацином приводил к эффективной эрадикации ППМ [59]. Через 2 нед от начала терапии посевы мокроты стали отрицательными у 75% пациентов в группе моксифлоксацина и у 30% – в группе плацебо;  $p<0,05$  (рис. 4). Однако в большинстве случаев через 8 нед после эрадикации в дыхательных путях появились новые штаммы микроорганизмов, с чем был связан риск развития новых обострений ХОБЛ (см. рис. 4). Значит, эффект терапии моксифлоксацином исчезает через 2 мес после лечения. Следовательно, для его поддержания необходимы либо более пролонгированное лечение или повторные курсы АБТ.

**Рис. 5. Влияние интермиттирующих повторных курсов моксифлоксацина на частоту обострений ХОБЛ (популяции PP и ITT).**



Проверке этой гипотезы – изучению эффективности интермиттирующих повторных курсов моксифлоксацина в стабильный период ХОБЛ – было посвящено исследование PULSE.

### Исследование PULSE

PULSE – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое международное клиническое исследование в параллельных группах (76 центров в 15 странах) [60]. В исследовании PULSE изучена эффективность интермиттирующих повторных курсов моксифлоксацина в снижении частоты обострений ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ получали в течение 5 дней либо моксифлоксацин 400 мг/сут per os, либо плацебо, всего 6 курсов с интервалом в 8 нед. В исследование были включены 1157 больных: 573 – в группу моксифлоксацина и 584 – плацебо. Анализ эффективности проводился в популяции больных, полностью завершивших лечение (рег protocol – PP), и подтверждался анализом первоначальной популяции (intention-to-treat – ITT) рандомизированных больных, получивших хотя бы одну дозу моксифлоксацина.

В популяции PP моксифлоксацин снизил вероятность обострений на 25%. Средняя частота обострений составила 0,88 в группе плацебо и 0,75 – моксифлоксацина (ОШ 0,75). Абсолютное снижение риска для 48-недельного периода составило 5,5%. В популяции ITT средняя частота обострений составила 0,94 и 0,88 в группах плацебо и моксифлоксацина соответственно. Вероятность обострений уменьшилась в группе моксифлоксацина на 19% (ОШ 0,81), абсолютный риск обострений снизился на 3,6%. Снижение частоты обострений ХОБЛ не зависело от тяжести заболевания, статуса курения и вида поддерживающей терапии. При выделении подгруппы больных с гнойной/слизистогнойной мокротой в популяции PP вероятность обострений снизилась на 45% (средняя частота обострений 0,79 и 1,04 соответственно; ОШ 0,55), абсолютный риск снизился на 14,4% (рис. 5). Наличие гнойной/слизистогнойной мокроты у пациентов с ХОБЛ в стабильный период, возможно, является клиническим показателем хронической бронхиальной инфекции.

Общая частота госпитализаций в популяциях PP и ITT была сходной в 2 группах (15,9 и 23% в группе моксифлоксацина соответственно и 14,0 и 23,4% в группе плацебо соответственно). Общая частота нежелательных эффектов была сходной в группах моксифлоксацина (82,1%) и плацебо (85,0%) в популяции ITT.

За время лечения общее число больных с выделенными микроорганизмами больше снизилось в группе моксифлоксацина, чем плацебо. Терапия моксифлоксацином не приводила к устойчивому повышению минимальной ингибирующей концентрации и резистентности микроорганизмов как в мокроте, так и в ректальных мазках, однако отмечено кратковременное повышение средней минимальной ингибирующей

концентрации для *P. aeruginosa*. По мнению авторов исследования, отсутствие резистентности к его завершению связано с интермиттирующим режимом приема полной дозы моксифлоксацина в отличие от длительного приема субтерапевтических доз. Таким образом, интермиттирующая терапия моксифлоксацином может использоваться для профилактики обострений у определенных групп больных ХОБЛ, в первую очередь с хронической продукцией гнойной и слизистогнойной мокроты, без колонизации *P. aeruginosa* и с частыми обострениями, несмотря на максимальный объем поддерживающей терапии.

### Заключение

Моксифлоксацин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность для терапии обострений ХОБЛ, в том числе у пациентов с широким спектром сопутствующих заболеваний. Протокол АБТ моксифлоксацином очень прост и правильно назначается практически всеми врачами. Интермиттирующая терапия моксифлоксацином может использоваться для профилактики обострений у определенных групп больных ХОБЛ, в первую очередь с хронической продукцией гнойной и слизистогнойной мокроты и с частыми обострениями.

### Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
2. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
3. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: a growing but neglected global epidemic. *PLoS Med* 2007; 4: e112.
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
5. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76.
6. Mannino DM, Homa DM, Akimba L et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1–16.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–38.
8. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
9. Celli BR, Barnes PJ. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–38.
10. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–18.
11. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43–7.
12. Senefeld MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852–7.
13. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–67.
14. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–21.
15. Veeramachaneni SB, Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006; 3: 109–15.
16. Rosell A, Monso E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891–7.
17. Sethi S, Sethi R, Eschberger K et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 356–61.

18. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465–71.
19. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 195–9.
20. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–65.
21. Anzueto A. The pathogenesis of acute infection in COPD. *Breath* 2009; 5: 311–5.
22. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118: 193–203.
23. Puban MA, Vollenweider D, Latshang T et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007; 8: 30.
24. Wilson R, Jones P, Schaberg T et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61: 337–42.
25. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–80.
26. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–65.
27. O'Donnell JA, Gelone SP. The newer fluoroquinolones. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 691–716.
28. Blasi F, Tarsia P, Aliberti S et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm Pharmacol Therap* 2006; 19: 11–9.
29. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1994; 6: 592–9.
30. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПeГAC–I). Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; 4 (3): 267–77.
31. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шлынин В.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг: результаты многоцентровых проспективных исследований ПeГAC–I и ПeГAC–II. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006; 8 (1): 33–47.
32. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., группа исследователей проекта «ПeГAC». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2010; 12 (4): 329–41.
33. Urueta-Robledo J, Ariza H, Jardim JR et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: The Latin American Cohort Respir Med 2006; 100: 1504–11.
34. Wilson R et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953–64.
35. Wilson R, Anzueto A, Miravitles M et al. Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanic acid in outpatient AECOPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40: 17–27.
36. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, 068 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24: 639–52.
37. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can Respir J* 2008; 15 (Suppl. A): 1A–8A.
38. White AJ, Gompertz S, Bayley DL et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 680–5.
39. Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231–6.
40. Chuchalin A, Zakharova M, Dokic D et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI). *BMC Pulmonary Medicine* 2013; 13: 5.
41. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465–74.
42. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004–08.
43. Monso E, Ruiz J, Rosell A et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316–20.
44. Soler N, Ewig S, Agusti C et al. Bronchial colonization and inflammatory response in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1998; 12 (Suppl. 28): 230s.
45. Monso E, Rosell A, Bonet G et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338–42.
46. Matkovic Z, Miravitles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013; 107: 10–22.
47. Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 233–35.
48. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam A et al. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *Int J COPD* 2012; 7: 555–69.
49. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J* 1996; 9: 1523–30.
50. Murphy T, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067–83.
51. Sethi A, Maloney J, Grove L et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care* 2006; 173: 991–8.
52. Marin A, Garcia-Aymerich J, Sauleda J et al; PAC-COPD Study Group. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. *COPD* 2012; 9: 121–30.
53. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–64.
54. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 685–91.
55. Willemsen BWM, ten Hacken NHT, Rutgers B et al. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005; 26: 835–45.
56. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NHT et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12–8.
57. Tumkayaa M, Atisa S, Ozgea C et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir Med* 2007; 101: 729–37.
58. Black P, Staykova T, Chacko E et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD004105.
59. Miravitles M, MarTn A, Monsó E et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 1066–71.
60. Sethi S, Jones PW, Theron MS et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.

Индекс лекарственных препаратов:

Моксифлоксацин: Авелокс® (Байер Шеринг Фарма АГ)

# Подходы к рациональной антимикробной терапии внебольничной пневмонии у госпитализированных больных

А.И.Синопальников, А.В.Астафьев

ГБОУ ДПО Российской медицинская академия последипломного образования, Москва

**В** структуре болезней органов дыхания внебольничная пневмония (ВП) занимает лидирующее место. В 2010 г. число взрослых больных ВП в Российской Федерации составило 480 320 человек, а показатель смертности при этом заболевании достиг 26,6 на 100 тыс. населения [1].

Наиболее высокая смертность при ВП традиционно регистрируется среди мужчин трудоспособного возраста [2]. Об остроте проблемы говорит и тот факт, что, согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, смертность при ВП на протяжении последних десятилетий уступает таковой только при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях [3].

В США около 20% больных ВП получают лечение в условиях стационара [4], при этом летальность среди госпитализированных пациентов составляет 12%, но резко возрастает (до 30–40%) среди больных ВП, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. С другой стороны, среди пациентов с ВП, которые могут лечиться в амбулаторных условиях, летальность не превышает 1% [6]. Затраты на ведение госпитализированных больных ВП оказываются чрезвычайно высокими. Так, по данным G.Colice и соавт., стоимость лечения каждого эпизода ВП в стационаре превышает 10 тыс. дол. США [4].

Чтобы выбрать подходящий режим антимикробной терапии (АМТ) пациентов с ВП во внимание должно быть принято значительное количество факторов: место лечения (амбулаторно, в отделении общего профиля, ОРИТ), тяжесть заболевания, резистентность основных возбудителей ВП, особенности фармакокинетики и фармакодинамики антимикробных препаратов (АМП), обеспечивающих достижение бактериальной эрадикации [7].

Когда диагноз ВП установлен, доктор должен ответить на несколько важных вопросов: где, чем и как долго лечить больного?

## Выбор места лечения

Место лечения больного ВП влияет на общую стоимость терапии, интенсивность диагностического процесса и выбор АМП [7].

В соответствии с современными принципами ведения взрослых пациентов с ВП значительное их число могут лечиться на дому. В этой связи особое значение приобретают определение критериев или показаний к госпитализации.

**Госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП показана при наличии как минимум одного из следующих критериев [2]:**

1. Данные физического обследования:
  - нарушение сознания;
  - температура менее 35,5 или 39,9°C и более;
  - частота дыхания 30/мин и более;
  - системическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст.;
  - диастолическое артериальное давление (ДАД) 60 мм рт. ст. и менее;
  - частота сердечных сокращений 125 уд/мин и более.

## 2. Лабораторные и рентгенологические данные:

- количество лейкоцитов периферической крови менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  или более  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- гематокрит менее 30% или гемоглобин менее 90 г/л;
- креатинин сыворотки крови более 176,7 мкмоль/л или азот мочевины более 7,0 ммоль/л (азот мочевины = мочевина, ммоль/л/2,14);
- $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст. и/или  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом;
- пневмоническая инфильтрация, локализующаяся более чем в одной доле;
- наличие полости (полостей) распада;
- плевральный выпот;
- быстрое прогрессирование очагово-инфилтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации более 50% в течение ближайших 2 сут);
- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.);
- сепсис или полиорганская недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,35$ ), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

**Стационарное лечение пациента с ВП может быть предпочтительным в следующих случаях [2]:**

- возраст старше 60 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/хроническая обструктивная болезнь легких, бронхэктомии, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- неэффективность стартовой антибактериальной терапии (АБТ);
- беременность;
- желание пациента и/или членов его семьи.

**Неотложная госпитализация в ОРИТ требуется при тяжелом течении ВП в следующих случаях [2]:**

- тахипноэ 30/мин и более;
- САД менее 90 мм рт. ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация;
- быстрое прогрессирование очагово-инфилтративных изменений в легких;
- септический шок или необходимость введения вазопрессоров более 4 ч;
- острая почечная недостаточность.

## Шкала PORT

В 1997 г. группой ученых был предложен новый подход, позволяющий принять решение о необходимости госпитализации больного ВП [8]. Авторы разработали шкалу PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), в которой учитывались демографические показатели, наличие сопутствующих заболеваний, данные осмотра больного, лабораторных и инструментальных методов

исследования (табл. 1, 2). Комплексная оценка больного в соответствии с этой шкалой позволяла определить индекс тяжести пневмонии (PSI – Pneumonia Severity Index) и отнести пациента к определенному классу риска неблагоприятного исхода заболевания (I–V). Больные, отнесенные к PSI I–II, характеризовались низким риском летального исхода (<1%) и могли лечиться амбулаторно. Для больных, отнесенных к PSI III (риск летального исхода <5%), предпочтительной оказалась непродолжительная госпитализация. Пациенты, отнесенные к PSI IV–V, демонстрировали наибольший риск летального исхода (8 и 30% соответственно) и нуждались в неотложной госпитализации, в том числе и ОРИТ.

Шкала PORT позволяет достаточно надежно выделить категорию больных ВП с неблагоприятным исходом заболевания, но в реальной клинической практике российского здравоохранения ее применение едва ли возможно. Во-первых, пациенту необходимо (до принятия решения о госпитализации) в течение короткого времени исследовать целый ряд лабораторных параметров (в том числе уровень глюкозы, мочевины, натрия, гематокрит). Во-вторых, для определения pH артериальной крови потребуется пункция периферической артерии. В-третьих, стоимость и временные затраты при выполнении всей последовательности действий согласно шкале PORT весьма высоки.

**Таблица 1. Балльная оценка факторов риска при ВП согласно шкале PORT [8]**

Параметры	Баллы
<b>Демографические характеристики</b>	
Мужчина	возраст, лет
Женщина	возраст, лет - 10
Пребывание в доме престарелых/учреждении длительного ухода	+10
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Злокачественное новообразование	+30
Заболевания печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные заболевания	+10
Заболевания почек	+10
<b>Физикальные признаки</b>	
Нарушение сознания	+20
Частота дыхания ≥30/мин	+20
САД <90 мм рт. ст.	+20
Температура тела <35 или >40°C	+15
Частота сердечных сокращений ≥125 уд/мин	+10
<b>Лабораторные и рентгенологические данные</b>	
pH артериальной крови <7,35	+30
Мочевина крови >10,7 ммоль/л	+20
Натрий крови <130 ммоль/л	+20
Глюкоза крови >14 ммоль/л	+10
Гематокрит <30%	+10
PaO <sub>2</sub> <60 мм рт. ст. или SaO <sub>2</sub> <90%	+10
Плевральный выпот	+10

Примечание. В рубрике «Злокачественные новообразования» учитываются случаи опухолевых заболеваний, манифестирующих «активным» течением или диагностированных в течение последнего года, исключая базально-клеточный или плоскоклеточный рак кожи.

В рубрике «Заболевания печени» учитываются случаи клинически и/или гистологически диагностированного цирроза печени и хронического активного гепатита.

В рубрике «Застойная сердечная недостаточность – ЗСН» учитываются случаи застойной сердечной недостаточности вследствие систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, документированные данными анамнеза, физического обследования, результатами рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда или вентрикулографии.

В рубрике «Цереброваскулярные заболевания» учитываются случаи актуального инсульта, транзиторной ишемической атаки или документированные компьютерной или магнитно-резонансной томографией головного мозга остаточные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

В рубрике «Заболевания почек» учитываются случаи анамнестически подтвержденных хронических заболеваний почек или повышение концентрации креатинина/остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

**Таблица 2. Шкала PORT: классы риска и клинический профиль больных ВП [8]**

Класс риска	I	II	III	IV	V
Баллы	–	<70	71–90	91–130	>130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

**Сумамед®**  
для инфузий

+  $\beta$ -лактам

**СИЛА –  
В КОМАНДЕ**

**Внутривенный Сумамед +  $\beta$ -лактам – первая линия  
терапии внебольничной пневмонии в стационаре\***

**Сумамед® (азитромицин) Лиофилизат для приготовления  
раствора для инфузий 500 мг, флаконы №5**

**Показания к применению:**

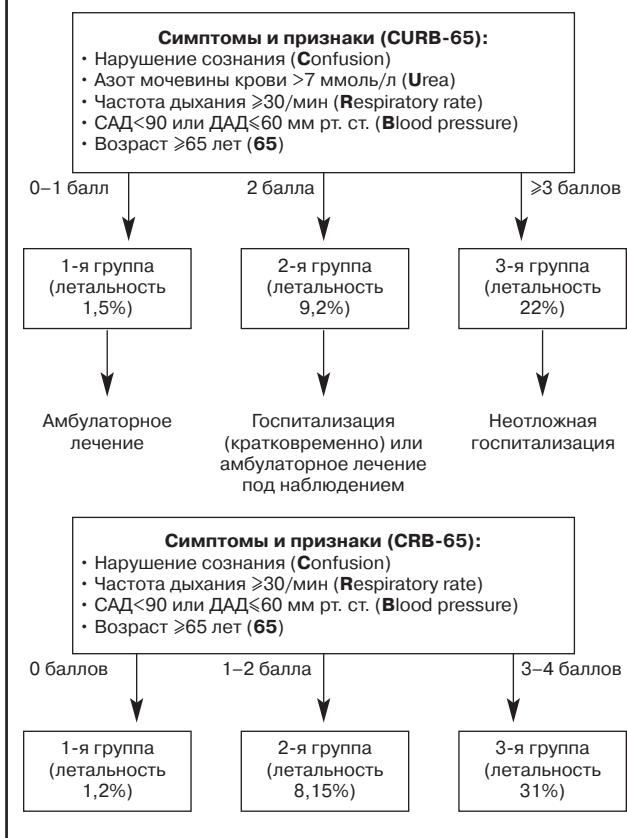
Внебольничная пневмония тяжелого течения, вызванная Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus или Streptococcus pneumoniae.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза тяжелого течения (эндометрит и сальпингит), вызванные Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae или Mycoplasma hominis.

**Противопоказания:**

- гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- детский возраст до 12 лет;
- грудное вскармливание;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

\* Чучалин А.Г., Синопальников А.И. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике, Москва, 2010 г.

**Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП (шкалы CURB-65 и CRB-65) [2].**

Простые в употреблении калькуляторы подсчета баллов по этой шкале доступны в настоящее время в Интернете: <http://ursa.kcom.edu/CAPcalc/default.htm>, <http://nccm.org/www.emedhomom.com/dbase.cfm>.

### Прогностические шкалы

Куда более привлекательными для использования в повседневной практике представляются простые прогностические шкалы CURB-65 и CRB-65 [9, 10]. CURB-65 предполагает оценку нарушения сознания, определение азота мочевины крови, частоты дыхания, уровня САД и ДДД и учет возраста больного. Шкала CRB-65 не требует исследования крови для определения уровня азота мочевины, что дает ей преимущество при использовании в амбулаторных условиях (см. рисунок).

Как показывают исследования, предсказательный потенциал шкал CURB-65/CRB-65 в отношении пациентов низкого риска неблагоприятного прогноза не уступает таковому шкалы PORT [2, 10].

Использование указанных шкал оценки прогноза больных ВП имеет цель – сокращение числа необоснованных госпитализаций, но сопряжено с рядом трудностей.

Во-первых, эти шкалы позволяют оценить тяжесть состояния пациента и/или прогноз заболевания в конкретный период времени, при этом не учитывается вариабельность клинической картины ВП и возможность ее быстрого прогрессирования.

Во-вторых, прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как обострение/декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, которые нередко являются основной причиной госпитализации пациентов, а также немедицинские показания к госпитализации [2].

В-третьих, у молодых лиц и пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний эти шкалы могут привести к недооценке тяжести состояния и необоснованному от-

**Таблица 3. Этиология ВП в зависимости от климатогеографического региона, %**

Возбудители	Испания [11]	Турция [12]	Китай [13]	РФ [14]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37,9	25,0	32,6	12,8
<i>Haemophilus influenza</i>	2,1	7,0	22,7	20,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	1,4	2,5	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,8	7,0	38,9*	32,1
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1,6	3,2	11,4*	3,7
<i>Legionella pneumophila</i>	8,6	1,6	4,0	2,8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	–	4,7	1,0	–
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,8	7,8	10,2	1,8

\*В том числе в составе ассоциаций с *S. pneumoniae* и друг с другом.

**Таблица 4. Этиология ВП в зависимости от тяжести заболевания, % [15]**

Возбудители	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
		в отделение общего профиля	в ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	5,0	17,3	21,0
<i>H. influenza</i>	2,3	6,6	–
<i>S. aureus</i>	–	2,9	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	24,0	13,7	–
<i>C. pneumoniae</i>		10,1	–
<i>L. pneumophila</i>	–	1,3	5,8
<i>Enterobacteriaceae</i>	–	4,1	8,8
Этиология не установлена	48,0	Нет данных	35,0

казу в госпитализации. Поэтому любая из прогностических шкал может быть только ориентиром в выборе места лечения. В каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться лечащим врачом индивидуально [2].

### Выбор стартовой АБТ

Следующий важный вопрос, который решает лечащий врач после госпитализации больного ВП, – это рациональный выбор АМП. Для этого нужно учитывать спектр потенциальных возбудителей ВП и структуру их приобретенной лекарственной устойчивости.

Несмотря на известную вариабельность этиологической структуры ВП, зависящую, помимо прочего, от места и времени проведения соответствующих эпидемиологических исследований, перечень возбудителей заболевания в целом лаконичен и предсказуем (табл. 3).

Таким образом, наиболее частыми возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, внутриклеточные микроорганизмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

При ВП в качестве этиологического фактора реже встречаются *H. influenzae*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и другие грамотрицательные бактерии.

При тяжелом течении ВП в структуре возбудителей наряду со *S. pneumoniae* фигурируют *S. aureus*, *L. pneumophila*, грамотрицательные бациллы (табл. 4).

### Выбор эмпирической АМТ в лечении госпитализированных больных ВП

Основная цель адекватной АМТ – максимальное уменьшение бактериальной нагрузки или эрадикация возбудителей, вызвавших болезнь, с целью достижения клинического эффекта и минимизации возможной селекции лекарственно-устойчивых микроорганизмов [7].

Кроме знания спектра потенциальных возбудителей ВП, необходимо также учитывать и возможные факторы риска резистентности респираторных патогенов.

В настоящее время мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что использование АМП в

предшествующие 3 мес – главная причина формирования резистентности возбудителей ВП. К другим возможным факторам риска инфицирования резистентными штаммами *S. pneumoniae* относят возраст больного старше 65 лет, хронический алкоголизм и множественные сопутствующие заболевания [16–19].

Если это возможно, то для эмпирической АБТ у такого больного должен использоваться АМП другого класса [7].

Не менее важен учет локальных данных о резистентности основного возбудителя ВП – пневмококка. Данные мониторинга резистентности клинических изолятов *S. pneumoniae* в РФ в рамках многоцентрового исследования ПегАС-I–III представлены в табл. 5. Согласно полученным в исследовании данным уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в нашей стране остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы. Все пенициллин-резистентные пневмококки сохраняют чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/claveуланату, а их резистентность к цефтриаксону/цефотаксиму не превышает 2,8%. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам на протяжении десятилетия сохраняется на уровне 6–7,6%, при этом важно подчеркнуть, что в динамике рост их устойчивости к клиндамицину, а это может свидетельствовать о смене в РФ преобладающего фенотипа резистентности в сторону более широкого распространения механизма устойчивости, а именно модификации мишени действия – метилирования рибосом (MLS-фенотип) [2].

Одним из распространенных подходов эмпирической АБТ больных, госпитализированных в стационар с диагнозом ВП, является назначение комбинированной терапии β-лактамными антибиотиками и современными макролидами (в частности, азитромицином).

Среди β-лактамных антибиотиков ключевыми препаратами для лечения госпитализированных пациентов с ВП являются «антипневмококковые» цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон, а также амоксициллин/claveуланат, – которые обладают высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также ряда грамотрицательных энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки [2].

Преимущества β-лактамов очевидны при тяжелом течении заболевания, учитывая их быстрый бактерицидный эффект и активность против основного возбудителя заболевания – *S. pneumoniae*. Здесь важно подчеркнуть, что *in vivo* эти антибиотики сохраняют терапевтическую эффективность у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (минимальной подавляющей концентрацией менее 4 мг/л). Ключевая роль β-лактамов определяется также повышением роли энтеробактерий и *S. aureus* при тяжелой ВП [20].

Достоинством макролидов наряду с их действием на *S. pneumoniae* является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*). Современные макролиды хорошо проникают в бронхиальный секрет и

Таблица 5. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПегАС-I–III, 1999–2009 [2])

Антибиотик	Умеренно резистентные штаммы, %	Резистентные штаммы, %	Умеренно резистентные штаммы, %	Резистентные штаммы, %	Умеренно резистентные штаммы, %	Резистентные штаммы, %
	1999–2003 гг. (n=791)	2004–2005 гг. (n=913)		2006–2009 гг. (n=715)		
Пенициллин	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1
Амоксициллин	0	0,1	0	0,3	0,4	0
Амоксициллин/claveуланат	0	0	0	0,3	0,4	0
Цефтриаксон/цефотаксим	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6
Цефиксим	–	–	–	–	2,2	4,6
Цефтибутен	–	–	–	–	6,2	6,7
Эртапенем	–	–	–	–	0	0
Эритромицин	0,1	8,1	0,2	6,4	1,0	3,6
Азитромицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4
Кларитромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7
Джозамицин	–	–	–	–	1,1	4,1
Мидекамицина ацетат	0,5	3,3	0,4	3,9	0,6	6,0
Спирамицин	1,0	1,0	0,9	3,6	1,0	5,3
Клиндамицин	0,1	2,8	0	3,6	0,2	4,3
Левофлоксацин	0	0	0	0,1	0	0
Моксифлоксацин	0,3	0	0,1	0	0	0
Гемифлоксацин	–	–	–	–	0	0
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	6,4	1,4
Тетрациклин	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	26,3	5,4	29,1	11,8	22,4	16,6
Хлорамфеникол	0	7,7	0	5,9	0	7,1
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0

легочную ткань, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактамными антибиотиками [2].

Уникальность макролидов состоит в том, что их терапевтическая эффективность определяется не только прямым антибактериальным действием, но и влиянием на систему неспецифической противоинфекционной защиты. Возможное клиническое значение имеет взаимодействие антибиотиков с фагоцитами, в результате которого уменьшается активность свободнорадикального окисления и выделение провоспалительных цитокинов, активируются хемотаксис, фагоцитоз и киллинг. Кроме того, макролиды обладают мембраностабилизирующей активностью, улучшают мукоцилиарный клиренс и уменьшают секрецию слизи.

Из известных антибактериальных препаратов азитромицин характеризуется наиболее высоким тканевым аффинитетом [20]. Концентрация азитромицина в моноцитах, макрофагах, фибробластах и полиморфно-ядерных лейкоцитах в десятки и сотни раз превышает его сывороточную концентрацию [21]. Одной из важных особенностей азитромицина является его выделение из фагоцитов под действием бактериальных стимулов и обратный активный захват неутилизированной части препарата. Фагоцитоз *S. aureus* может существенно усилить высвобождение азитромицина из макрофагов [22].

Создание высоких тканевых концентраций определяет и фармакодинамические преимущества макролидов. Локальные концентрации азитромицина существенно превышают минимальную подавляющую концентрацию актуальных возбудителей ВП. Кроме того, накопление макролидов в лизосомах фагоцитирующих клеток обеспечивает терапевтические концентрации в фаголизосомах и цитоплазме – среде обитания таких возбудителей, как *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. и *S. aureus* [23].

За счет длительного периода тканевого полувыведения, составляющего в среднем 68 ч, препарат можно применять 1 раз в сутки [24].

Характерной особенностью парентеральной формы азитромицина<sup>1</sup> является его способность создавать более высокие тканевые и внутриклеточные концентрации (в частности, в альвеолярных макрофагах), которые существенно превышают таковые при его пероральном приеме, способствуя усилению эрадикационной активности антибиотика в сочетании с более медленным снижением его содержания в организме [25].

Азитромицин – один из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. При проведении метаанализа 45 клинических исследований общая частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом азитромицина, составила 8,7%, наиболее типичными из которых являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея [26]. Частота отмены азитромицина из-за НЯ при лечении инфекций нижних отделов дыхательных путей не превышает 0,7% [27]. В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, при его применении не отмечается клинически значимого удлинения интервала *QT*. При внутривенной инфузии азитромицина переносится лучше, чем эритромицин и кларитромицин [28]. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с низким риском токсического воздей-

ствия на плод – категория В по классификации Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA).

### Эмпирическая АМТ нетяжелой ВП у госпитализированных больных

У госпитализированных больных с нетяжелой ВП применяется комбинация « $\beta$ -лактам + макролид». Такой подход оправдан ввиду наличия в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, что сопровождается улучшением прогноза и сокращением продолжительности пребывания пациента в стационаре [15].

Согласно результатам ряда исследований монотерапия взрослых больных ВП в стационаре парентеральным азитромицином была столь же эффективна, что и терапия внутривенно вводимыми цефуроксимом в сочетании с эритромицином (или без него), но лучше переносилась [29, 30]. R.Feldman и соавт. [31] проанализировали опыт лечения ВП азитромицином в рамках монотерапии (в сравнении с альтернативными направлениями антибиотикотерапии, соответствующими клиническим рекомендациям). Группа пациентов, получавших монотерапию азитромицином, демонстрировала сравнимую летальность и частоту повторных госпитализаций, но меньшую продолжительность пребывания в стационаре.

Проведенные исследования позволяют предположить, что монотерапия азитромицином может назначаться больным с нетяжелой ВП, не имеющим факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивым *S. pneumoniae*<sup>2</sup> либо грамотрицательными микроорганизмами<sup>3</sup> [16].

### Эмпирическая АМТ больных, госпитализированных в ОРИТ с тяжелой ВП

Для всех пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии в связи с тяжелой ВП, должна использоваться схема АБТ, учитывающая потенциальное действие на *S. pneumoniae* и *L. pneumophila*, например комбинация  $\beta$ -лактама и макролида или цефалоспорина III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) и респираторного фторхинолона. Монотерапия респираторным фторхинолоном (в частности, левофлоксацином) у таких больных характеризуется тенденцией к худшему исходу заболевания [32].

По данным анализа ряда ретроспективных исследований (табл. 6) наибольший клинический эффект при тяжелом течении ВП с бактериемией достигается при применении комбинаций  $\beta$ -лактамов и макролидов. Напротив, отсутствие в схемах эмпирической АМТ макролида в обсуждаемой клинической ситуации рассматривается как независимый фактор риска внутрибольничной летальности.

Ретроспективные исследования несвободны от некоторых недостатков, что определенное время не позволяло сделать окончательные выводы о вкладе макролидов в уменьшение летальности при ВП. К таким недостаткам можно отнести:

- возможность того, что исход заболевания в конкретном случае может зависеть от дополнительных факторов, о которых невозможно узнать или которые невозможно проанализировать ретроспективно;
- сложность проверки корректности выполнения всех необходимых исследований, измерений или лечебных манипуляций у пациента.

В этой связи с понятным нетерпением ожидались результаты первых проспективных исследований, кото-

<sup>1</sup>На российском рынке азитромицин для парентерального (внутривенного) введения представлен в виде оригинального препарата Сумамед в флаконах по 500 мг.

<sup>2</sup>Возраст старше 65 лет, терапия  $\beta$ -лактамами за последние 3 мес, хронический алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния, включая длительную терапию системными глюкокортикоидами.

<sup>3</sup>Обитатели домов престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, проводимая АБТ.

**Таблица 6. Ретроспективные исследования, оценивающие преимущества лечения комбинацией β-лактамов и макролидов перед монотерапией β-лактамами у больных ВП**

Авторы, год	Обследуемые (n)	Превосходство комбинации «β-лактам + макролид» перед монотерапией β-лактамом*
P.Gleason, 1999 [33]	≥65 лет (12 945)	Да**
D.Burgess, 2000 [34]	≥18 лет (213)	Нет
P.Houck, 2001 [35]	≥65 лет (10 069)	Да***
G.Waterer, 2001 [36]	≥18 лет, пневмококковая ВП с бактериемией (225)	Да (у пациентов с PSI>90 баллов)
R.Brown, 2003 [37]	≥18 лет (44 814)	Да
M.Metersky, 2007 [38]	ВП с бактериемией (2209)	Да****
A.Tessmer, 2009 [39]	1854	Да*****

\*Госпитальная летальность (14- и/или 30-дневная летальность); \*\*превосходство комбинации «цефалоспорины II-III поколения + макролиды» над цефалоспоринами III поколения, но не «амициллин/сульбактам + макролиды» над цефалоспоринами III поколения; \*\*\*вариабельное превосходство (год от года); \*\*\*\*превосходство в случае β-лактам + макролид, но не β-лактам + тетрациклин или фторхинолон; \*\*\*\*\*превосходство у пациентов с CRB-65≥2.

**Таблица 7. Проспективные исследования, оценивающие преимущества лечения комбинацией β-лактамов с макролидами над монотерапией β-лактамами у больных ВП**

Авторы, год	Обследуемые (n)	Превосходство комбинации «β-лактам + макролид» перед монотерапией β-лактамом*
V.Dudas, 2000 [41]	≥18 лет (2963)	Да**
J.Martinez, 2003 [40]	Пневмококковая ВП с бактериемией (409)	Да
L.Baddour, 2004 [42]	≥15 лет, пневмококковая ВП с бактериемией (582)	Да***

\*Госпитальная летальность (14- и/или 30-дневная летальность); \*\*включая больных в палатных отделениях и ОРИТ; \*\*\*больные в ОРИТ.

рые преодолевают указанные недостатки. При проведении проспективных исследований (табл. 7) также было доказано преимущество комбинированной терапии β-лактамами и макролидами, проявляющееся в уменьшении летальности при ВП.

В 2012 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ исследований, касающихся изучения влияния режимов комбинированной (с добавлением макролида) АБТ на летальность госпитализированных больных ВП [43]. Основным результатом данного метаанализа стал вывод о том, что использование режимов АМТ с добавлением макролидов у госпитализированных пациентов с ВП ассоциировалось со снижением летальности на 22% по сравнению с режимами АМТ без назначения макролидов. Данное преимущество оказалось наиболее демонстративным у больных пневмококковой ВП с вторичной бактериемией.

Механизм этого феномена (лучшая выживаемость больных ВП при комбинированной терапии) до сих пор остается неясным. Существует несколько возможных объяснений:

- относительно частое присутствие внутриклеточных возбудителей в этиологической структуре тяжелой ВП (см. табл. 4) [14];
- потенциальный синергизм антибиотиков разных классов (β-лактамы нарушают синтез стенки бактериальной клетки, макролиды ингибируют синтез белков микробной клеткой, что снижает продукцию факторов вирулентности);
- иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты макролидов [44, 45].

<sup>4</sup>В современной медицинской литературе существует неоднозначное толкование термина «ступенчатая терапия». Согласно A.Fine и соавт. [47] замена внутривенно вводимого антибиотика на пероральный – так называемая терапия переключения (switch therapy). Если при этом назначается одно и то же лекарственное средство (первоначально в парентеральной, а затем и в пероральной форме), то тогда речь идет о ступенчатой терапии (step-down therapy). При переключении с внутривенного введения одного антибиотика (например, цефалоспорина или карбапенема) на назначение внутрь другого (например, макролида или аминопенициллина) принято говорить о последовательной терапии (sequential therapy). По мнению Л.С.Страчунского и О.Л.Розенсона [48], всякое двухэтапное применение антибиотиков с переходом с парентерального на, как правило, пероральный путь введения в возможно более короткие сроки следует обозначать термином «ступенчатая терапия», несмотря на то что в англоязычной литературе существует большое число близких, но не тождественных понятий: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy.

## Пути введения АМП и продолжительность терапии

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 2–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии. При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь [2].

Вопрос о продолжительности АБТ при ВП до сих пор остается открытым. По данным согласительных рекомендаций Американского общества по инфекционным заболеваниям и Американского торакального общества (IDSA/ATS, 2007), для уменьшения риска развития резистентности актуальных возбудителей ВП рекомендуемая продолжительность АМТ должна быть не менее 5 дней, хотя во многих случаях может потребоваться более продолжительное лечение, особенно в случаях неэффективности начальной терапии или при наличии внелегочных очагов инфекции [16].

## Возможности ступенчатой АМТ ВП в стационаре

Концепция ступенчатой терапии<sup>4</sup> предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов: переход с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более

короткие сроки с учетом клинического состояния пациента и без ущерба конечной эффективности лечения.

Основная идея ступенчатой терапии – очевидные преимущества для больного, врача и лечебного учреждения (сокращение продолжительности госпитального периода и перевод на лечение в домашних условиях, психологически более комфортных; минимизация риска нозокомиальных инфекций; снижение затрат, связанных с меньшей стоимостью оральных антибиотиков; отказ от дополнительных расходов на введение лекарственного средства в парентеральной форме и т.д.) при сохранении высокого качества медицинской помощи [46].

Применение стратегии ступенчатой АБТ при ВП позволяет сократить время лечения пациентов в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности такого подхода [49].

Ступенчатая АБТ – это не просто механическая замена на парентерального лекарственного средства на оральное. Прежде всего с учетом клинической целесообразности должны быть определены соответствующие сроки такой замены. При этом основными условиями безопасного перехода на пероральную терапию должны быть следующие:

а) тяжелое состояние пациента с нестабильной гемодинамикой, требующее помещение в ОРИТ, исключает актуальный переход на прием антибиотика внутрь;

б) нормальная гастроинтестинальная абсорбция;

в) переход на пероральный антибиотик должен осуществляться в сроки, когда удастся убедительно продемонстрировать адекватный клинический и лабораторный ответ на начатую парентеральную (как правило, внутривенную) терапию [46].

Можно выделить следующие условия перехода на прием антибиотика внутрь [46]:

1. Достижение клинического улучшения на фоне первоначально проводимой внутривенной АБТ.

2. Отсутствие у больного известных факторов риска неблагоприятного прогноза ВП:

- состояние после спленэктомии;
- хронический алкоголизм;
- нарушения интеллектуально-мнестического статуса;
- серьезные отклонения результатов физического/лабораторного обследования (тахипноэ 30/мин и более, САД < 90 мм рт. ст., гиперпирексия более 38,3°C, артериальная гипоксемия менее 60 мм рт. ст.);
- необходимость проведения искусственной вентиляции легких;
- метастатические отсевы инфекции (абсцесс головного мозга и др.);
- лейкопения ( $<4 \times 10^9/\text{л}$ ) или гиперлейкоцитоз ( $>30 \times 10^9/\text{л}$ );
- почечная недостаточность (остаточный азот мочевины более 20 мг/дл);
- многодолевая пневмоническая инфильтрация;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;
- деструкция легочной ткани;
- признаки тяжелого течения инфекционного процесса (метаболический ацидоз, септический шок, острый респираторный дистресс-синдром и др.).

При этом время перехода с внутривенного на пероральный путь введения антибиотика варьирует, как правило, от 48 до 72 ч [46]. Ближайшие 48 ч – оптимальный временной промежуток для принятия решения о переходе на оральный антибиотик [50].

### Место азитромицина (Сумамеда) в ступенчатой терапии госпитализированных больных ВП

При выборе лекарственного средства для приема внутрь в рамках ступенчатой терапии предпочтение следует отдавать тем антибиотикам, которые демонстрируют идентичный либо близкий спектр антимик-

робной активности, что и антибиотики, вводимые парентерально. При этом большинство врачей чувствуют себя более комфортно, если переход происходит на оральную форму того же антибиотика (напротив, тот факт, что в ряде случаев соответствующий антибиотик недоступен в пероральной лекарственной форме, может удлинить сроки планируемого «переключения»). Особое значение имеет также режим дозирования, корреспондирующий с высокой или, напротив, низкой комплантностью, дополнительные преимущества в этой связи приобретают антибиотики, принимаемые 1 или 2 раза в сутки. В ряд требований к оральным антибиотикам следует отнести также высокую биодоступность, приемлемый профиль безопасности, минимальный уровень лекарственных взаимодействий [46].

Всем этим требованиям вполне удовлетворяет азитромицин:

1) обладает широким спектром активности в отношении основных потенциальных возбудителей ВП, включая *S. pneumoniae*, внутриклеточные возбудители и некоторые грамотрицательные бациллы [20];

2) характеризуется привлекательными фармакокинетическими параметрами: хорошая биодоступность при приеме внутрь; достижение высоких концентраций в слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий бронхов, альвеолярных макрофагах, полиморфноядерных лейкоцитах, превосходящих концентрацию в сыворотке крови [23];

3) доступен в лекарственных формах для внутривенного введения и приема внутрь, может назначаться 1 раз в сутки за счет длительного периода полувыведения [24];

4) является одним из наиболее безопасных АМП [26].

Преимущества использования азитромицина в ступенчатой терапии больных с ВП в стационаре доказаны в целом ряде клинических исследований.

В 2000 г. были проанализированы результаты двух открытых рандомизированных исследований ступенчатой монотерапии ВП азитромицином в сравнении с терапией цефуроксимом и эритромицином. Применение азитромицина ассоциировалось с меньшим количеством НЯ при сопоставимой клинической эффективности [51]. Общая стоимость указанного подхода оказывается меньшей за счет сокращения длительности более дорогого парентерального пути введения препарата, существенно более низкой стоимости последующей пероральной терапии и сокращения времени лечения в стационаре [52].

Бактериологическая и клиническая эффективность ступенчатой терапии ВП в стационаре ( $\beta$ -лактам + макролид с переходом на пероральный прием макролида, в частности, азитромицина) сопоставима с таковой при использовании левофлоксацина в рамках монотерапии. Так, в открытом рандомизированном мультицентровом исследовании, включавшем 212 больных ВП, сравнивали два режима терапии: цефтриаксон 1,0 г внутривенно + азитромицин 500 мг внутривенно 1 раз в сутки против левофлоксацина 500 мг/сут. При клиническом улучшении лечение продолжалось либо азитромицином, либо левофлоксацином перорально в соответствующих группах. По решению лечащего доктора к пероральному азитромицину добавляли таблетированный цефуроксим аксетил (если было документировано наличие *S. pneumoniae*, резистентного к макролидам). В обеих группах было более 50% больных с тяжелой ВП (PSI IV и V). Клиническая и бактериологическая эффективность в обеих группах оказались сопоставимы, переносимость лечения также не отличалась. Авторы сделали вывод, что, несмотря на сопоставимость указанных подходов, для госпитализированных больных тяжелой ВП использование комбинации макролида и цефалоспорина III поколения предпочтительнее в качестве терапии 1-й линии по сравнению с монотерапией респираторным фторхинолоном, так как это позволяет

минимизировать развитие резистентности нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий [53].

При внутривенном назначении макролидов в комбинации с цефалоспоринами III поколения очень важно учитывать переносимость такого лечения для больного. Клинический опыт показывает, что внутривенное введение цефалоспоринов, как правило, хорошо переносится больными, что можно сказать не о всех макролидах. Так, в рамках одного проспективного рандомизированного мультицентрового исследования анализировалась клиническая и бактериологическая эффективность комбинированной ступенчатой терапии цефалоспорином и макролидом (азитромицин, кларитромицин или эритромицин) у госпитализированных пациентов с тяжелой ВП. По окончании исследования клиническая и бактериологическая эффективность оказались сопоставимы, не отличались также длительность госпитализации и продолжительность АМТ. Но в группе, получающей цефалоспорин + кларитромицин или эритромицин, частота НЯ, связанных с инфузий препарата, была выше по сравнению с группой больных, получающих цефалоспорин + азитромицин (25,2 и 16,3% соответственно;  $p=0,04$ ) [54].

Кроме возможных НЯ, не менее важным при лечении госпитализированного больного ВП является и учет неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Потенциальное взаимодействие макролидов с другими препаратами обусловлено конкурентным связыванием с рядом изоформ цитохрома Р-450. Влияние на фармакокинетику одновременно назначаемых препаратов может также определяться подавляющим эффектом макролидов на кишечную микрофлору (*Eubacterium lenthum*) и мотилиноподобным действием. Важно отметить, что азитромицин не относится к ингибиторам цитохрома, не оказывает влияния на продукцию мотилина [20].

Указанные свойства азитромицина объясняют тот факт, что в отличие от эритромицина и кларитромицина этот АМП характеризуется минимальным уровнем лекарственных взаимодействий и отсутствием значимого негативного влияния на желудочно-кишечный тракт [55].

## Заключение

Длительный опыт успешного и безопасного применения азитромицина, документированный многочисленными клиническими исследованиями, позволил препарату занять одно из ведущих мест в современных схемах АМТ внебольничных инфекций дыхательных путей. Высокая активность антибиотика против внутриклеточных и ряда актуальных внеклеточных возбудителей, прекрасная переносимость, наличие лекарственных форм для парентерального введения и приема внутрь (возможность ступенчатой терапии), сокращение сроков лечения в сравнении с альтернативными направлениями терапии, удобство однократного назначения обосновывают целесообразность применения азитромицина в ряду наиболее адекватных направлений лечения госпитализированных больных ВП. При этом комбинированное применение  $\beta$ -лактамов и азитромицина обуславливает достоверное снижение госпитальной летальности, особенно у больных с пневмококковой ВП, осложненной вторичной бактериемией.

## Литература

- Битиченко ТН, Чучалин АГ, Сон ИМ. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. Пульмонология. 2012; 3: 5–16.
- Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М, 2010.
- [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death\\_2008/en/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/index.html).
- Colice GL, Morley MA, Asche C et al. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. Chest 2004; 125 (6): 2140–45.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (7): 1730–54.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31 (2): 347–82.
- File TM. The Science of Selecting Antimicrobials for Community-Acquired Pneumonia (CAP). J Manag Care Pharm 2009; 15 (2) (Suppl): S5–S11.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336 (4): 243–50.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58 (5): 377–82.
- Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006; 27 (1): 151–57.
- Herrera-Lara S, Fernández-Fabrelas E, Cervera-Juan A, Blanquer-Olivas R. Do Seasonal Changes and Climate Influence the Etiology of Community Acquired Pneumonia? Arch Bronconeumol 2013; pii: S0300–2896 (12) 00310-9. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.001. [Epub ahead of print].
- Kurutepe S, Ecemis T, Ozgen A et al. Investigation of bacterial etiology with conventional and multiplex PCR methods in adult patients with community-acquired pneumonia. Mikrobiol Bul 2012; 46 (4): 523–31.
- Tao LL, Hu BJ, He LX et al. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. Chin Med J (Engl) 2012; 125 (17): 2967–72.
- Рачина СА. Фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре. Дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2010.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Summary of Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-acquired Pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. Can J Infect Dis 2000; 11 (5): 237–48.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl. 2): S27–S72.
- Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. Clin Infect Dis 1997; 24 (6): 1052–9.
- Vanderkooi OG, Low DE, Green K et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 2005; 40 (9): 1288–97.
- Harwell JL, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. Chest 2000; 117 (2): 530–41.
- Синопальников АИ, Гучев ИА. Азитромицин (Сумамед): лекарственная форма для внутривенного введения. Клин. фармакология и терапия. 2004; 5: 9–15.
- Olsen K, San Pedro G, Gamm L et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin in healthy volunteers given five oral doses. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2582–5.
- Gladue R, Bright G, Isaacs R, Newborn M. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP 62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 277–82.
- Foulds G, Shepard R, Johnson R. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 73–82.
- Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York, 1995; p. 51–60.
- Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: Enhanced tissue activity and minimal drug interactions. Ann Pharmacother 1998; 32 (7–8): 785–93.
- Treadaway G, Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. J Antimicrob Chemother 1996; 37 (Suppl C): 143–9.

27. Ioannidis J, Contopoulos-Ioannidis D, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 677–89.
28. Zimmermann T, Riedel K, Laufens H et al. Intravenous toleration of azithromycin in comparison to clarithromycin and erythromycin. In: The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans 1996: A82.
29. Vergis EN, Indorf A, File TM et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1294–300. 226.
30. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796–802.
31. Feldman RB, Rhew DC, Wong JY et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 3 1/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1718–26.
32. Leroy O, Saux P, Bedos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with oxaocin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vaso-pressors. *Chest* 2005; 128: 172–83.
33. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159 (21): 2562–72.
34. Burgess DS, Lewis JS. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2000; 22 (7): 872–8.
35. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995 and 1997. *Chest* 2001; 119 (5): 1420–6.
36. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161 (15): 1837–42.
37. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003; 123 (5): 1503–11.
38. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007; 131 (2): 466–73.
39. Tessmer A, Welte T, Martus P et al. Impact of intravenous  $\beta$ -lactam/macrolide versus  $\beta$ -lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (5): 1025–33.
40. Martinez J et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389–95.
41. Dudas V, Hopef A, Jacobs R, Guglielmo BJ. Ann Pharmacother. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US community hospitals. 2000; 34 (4): 446–52.
42. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteraemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (4): 440–4.
43. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (3): 371–80.
44. Zarogoulidis P, Papapanas N, Kioumis I et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases [published online ahead of print 22 November 2011]. *Eur J Clin Pharmacol* 2011.
45. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10–21.
46. Синопальников АИ, Дуганов ВК. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. *РМЖ* 2001; 9 (15): 650–5.
47. Fine A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. *Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections*. 1st ed. Berlin: PCI, 1999.
48. Страчунский ЛС, Розенсон ОЛ. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. *Клин. фармакология и терапия*. 1997; 6: 15–24.
49. Rhew DC, Tu GS, Ofman J et al. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161 (5): 722–7.
50. Weingarten SR, Reidinger MS, Varis G et al. Identification of low-risk hospitalized patients with pneumonia: implications for early conversion to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1994; 105: 1109–15.
51. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (7): 1796–802.
52. Paladino JA, Gudgel LD, Forrest A, Niederman MS. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122 (4): 1271–9.
53. Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3 (5): 329–36.
54. Tamm M, Todisco T, Feldman C et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (2): 162–71.
55. Синопальников АИ, Затицев АА. Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя. *Справ. поликлинико-врача*. 2009; 10: 38–43.

**Индекс лекарственных препаратов:**  
**Азитромицин: Сумамед® (Тева)**

# Информационное письмо



**С** целью реализации правительственной стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2025 г. ООО «Кьези Фармасьютикалс» и ОАО «Фармстандарт-Лексредства» запустили в 2012 г. поэтапный проект локализации полного цикла производства дозированных аэрозольных препаратов Атимос (формотерол), Кленил Джет (беклометазон), Будиэйр (бudesонид) и Фостер (формотерол + беклометазон), разработанных компанией «Кьези Фармацевтичеси С.п.А.» (Италия) для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

С 2012 г. на заводе ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск) осуществляются вторичная упаковка и выпускающий контроль качества препаратов. Первые серии указанных лекарств уже поступили на рынок.

К 2015 г. на заводе планируется запуск полного цикла производства данных лекарственных препаратов – от субстанции к конечному продукту. Таким образом, предприятие «Фармстандарт-Лексредства» получает возможность освоить технологию производства бесфреоновых дозированных аэрозольных ингаляторов и расширить выпуск отечественных препаратов для лечения легочных заболеваний.

Этот проект позволит обеспечить больных бронхиальной астмой и ХОБЛ отечественными лекарствами, произведенными на основе уникальной европейской технологии (Modulite®), имеющей целый ряд преимуществ перед традиционными технологиями производства дозированных аэрозолей и позволяющей достигать более высоких результатов лечения.

Широкое использование в клинической практике современных лекарственных средств, предлагаемых с конкурентоспособными ценами, позволит сократить затраты на лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ и реализовать основные положения правительственной стратегии – улучшить качество медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации.

Генеральный директор  
ООО «Кьези Фармасьютикалс»

**Ю.Ф.Литвищенко**

Генеральный директор  
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

**Е.Ф.Прохода**

# Некоторые аспекты кардиоваскулярной безопасности тиотропия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в большинстве стран мира. Если в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место среди причин смерти, в 2000 г. – 4-е, то к 2020 г. ожидается, что ХОБЛ будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти. В настоящее время достигнуты значительные успехи как в понимании патогенеза воспалительных изменений в дыхательных путях, так и в лечении ХОБЛ. Несмотря на это, доля ХОБЛ в общей структуре заболеваемости и смертности неуклонно увеличивается. ХОБЛ занимает 3-е место среди причин смертности в возрастной группе старше 50 лет. Эта категория пациентов характеризуется полиморбидностью, которая является особенностью современной клиники внутренних болезней, а ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и ХОБЛ остаются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения развитых стран.

## Наблюдения и исследования

Взаимоотношения ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сегодня являются предметом пристального изучения. В последние годы начинает обсуждаться вопрос о том, что сочетание ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии не является простой ассоциацией, так как существует ряд общих факторов патогенеза (например, курение, системное воспаление, оксидативный стресс), влияющих на развитие ССЗ у больных ХОБЛ.

Данные о взаимосвязи ХОБЛ и ИБС противоречивы. В 1950-60-х годах сложилось мнение о том, что хронические заболевания легких, в том числе ХОБЛ, оказывают определенное сдерживающее влияние на развитие и прогрессирование ИБС. Тогда же была разработана концепция так называемой дистропии болезней – закономерно редкого их сочетания, поэтому длительное время ИБС и хронические обструктивные заболевания легких традиционно рассматривались в качестве одной из ярких иллюстраций подобного взаимоотношения. Особые взаимоотношения хронических заболеваний легких и атеросклероза, которые некоторые исследователи называли антиатеросклеротическим синдромом, включали в себя гипохолестеринемию, гипо-β- и триглицеридемию, повышение активности антикоагуляющей системы. Все это, по мнению авторов, замедляло развитие атеросклероза, в том числе коронарного. Однако последующие наблюдения, свидетельствующие о нередком сочетании хронических обструктивных заболеваний легких и ИБС, опровергли данное заключение. С одной стороны, имеются указания на то, что у больных ХОБЛ при развитии хронического легочного сердца атеросклероз сосудов большого круга, особенно венечных, встречается редко и слабо выражен. Так, М.Н.Бережницкий (1991 г.) при анализе историй болезни 60 умерших больных ХОБЛ выявил признаки атеросклероза коронарных артерий в

28 (46,7%) случаях, причем лишь в 13 (21,7%) случаях эти изменения были выражены. С другой стороны, установлено, что ИБС является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих ХОБЛ, наряду с АГ и диабетом. Полученные нами данные подтверждают, что ХОБЛ ассоциируется с рядом заболеваний, прежде всего, с патологией сердечно-сосудистой системы: АГ (62,2%), коронарной болезнью сердца (27,0%), атеросклерозом сонных артерий (43,6%), сердечной недостаточностью (23,6%). Более значимыми факторами риска развития коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ являются возраст больных, тяжесть течения ХОБЛ и выраженность бронхобструкции (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>), системное воспаление (уровень С-реактивного белка) [1]. По данным некоторых авторов, ССЗ, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ, а также одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [2–5]. Крупные популяционные исследования свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ в 2–3 раза выше риск сердечно-сосудистой смертности, чем в общей популяции. Заболеваемость ХОБЛ и ИБС прогрессивно нарастает с возрастом, и в клинической практике после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание.

В ряде работ установлено, что наличие ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим артериальным давлением. Даже небольшое снижение ОФВ<sub>1</sub> увеличивает риск ИБС, инсульта, внезапной смерти в 2–3 раза независимо от наличия других факторов риска. Результаты нескольких проспективных исследований (Honolulu Heart Program, CARDIA, White-hall Study, Cardiovascular Health Study, Buffalo Health Study, Busselton Health Study и др.) свидетельствуют, что ОФВ<sub>1</sub> является независимым предиктором заболеваемости и смертности от коронарных заболеваний, в том числе и независимо от наличия симптомов ХОБЛ [2–5]. Некоторые исследования демонстрируют, что если само заболевание дыхательной системы не является причиной смерти у больных ХОБЛ, то тогда летальность обусловлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда – ИМ, другие формы ИБС) и раком легкого. В работе D.Sin и соавт. (2005 г.) показано, что в сравнении с ОФВ<sub>1</sub> верхнего квартиля у здоровых лиц с ОФВ<sub>1</sub> нижнего квартиля риск сердечно-сосудистой смертности выше на ? 75% у мужчин и женщин. Наличие симптомов хронического бронхита увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на ? 50%. Снижение ОФВ<sub>1</sub> на каждые 10% повышает общую смертность на 14%, а смертность от ССЗ – 28%, риск нефатальных коронарных событий – 20%.

## Терапевтические мероприятия

В настоящее время преимущественно отказ от курения и постоянная оксигенотерапия у пациентов с тяже-



UPLIFT®\*

Глобальное исследование  
в области ХОБЛ

СПИРИВА® продемонстрировала  
долгосрочное положительное влияние  
на клиническое течение ХОБЛ, по данным  
4-х летнего глобального исследования UPLIFT®<sup>2,3</sup> :

- ▶ Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни
- ▶ Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций
- ▶ Влияние на смертность

Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте  
вашим пациентам сохранить более активный  
образ жизни<sup>1,2,3</sup>



РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

сохранение активного  
образа жизни завтра

\* Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких

† Первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а так же смертности.

**Литература:**

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary). Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.

2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.*2008;359:1543-1554.

3. Авдеев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние тиотропия на течение ХОБЛ., Справочник поликлинического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.



SPRIVA®  
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача.  
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по  
применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer  
Ingelheim, его продвижение осуществляют компании Pfizer и Boehringer Ingelheim.  
Рег. номер: П №014410/01 от 19.11.2007. Отпечатано в России. SP-1-2009. На правах рекламы.

Представительство компании Pfizer в России  
123317, Москва, Пресненская наб., д.10  
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел.: + 7 (495) 2875000  
Факс: + 7 (495) 2875300

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44  
Факс: +7 (495) 544 56 20

лой гипоксемией позволяют повысить выживаемость пациентов с ХОБЛ. Фармакологические методы, демонстрирующее снижение смертности в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ХОБЛ, ограничены. Лечение полиморбидного больного – непростая задача. Наличие у пациента с ИБС бронхобструктивного заболевания требует назначения бронхолитической терапии, которая в ряде случаев может негативно сказаться на течении кардиоваскулярной патологии. В то же время назначение некоторых традиционных при ССЗ препаратов (например, неселективных  $\beta$ -блокаторов, высоких доз петлевых диуретиков) больным ХОБЛ также может усугубить течение респираторного заболевания. Необходимо отметить, что с позиции доказательной медицины подбор препаратов для лечения коморбидного пациента представляет определенные трудности. В настоящее время весьма ограничена (или полностью отсутствует) высокодоказательная (уровень А, В) база по эффективности и безопасности респираторных препаратов у больных с кардиоваскулярной патологией (разные формы ИБС, АГ, сердечная недостаточность, нарушения ритма) и «кардиопрепаратов» у больных ХОБЛ. Это связано в определенной мере с тем, что при проведении рандомизированных кардиологических исследований ограничивается включение в них пациентов с ХОБЛ, а при проведении респираторных исследований в критериях исключения нередко указываются ИБС, тяжелая АГ, нарушения ритма и проводимости.

### Тиотропия бромид

К числу наиболее эффективных лекарственных средств, использующихся для терапии стабильного периода ХОБЛ, относятся длительно действующие бронходилататоры. Одним из таких препаратов является тиотропия бромид (Спирива<sup>®</sup>) – высокоселективный антихолинергический препарат с топической селективностью к бронхам, обладающий значительной (24 ч) длительностью действия, используемый в клинической практике с июня 2002 г. Имеется целый ряд хорошо спланированных исследований, подтверждающих, что длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива<sup>®</sup> у больных ХОБЛ приводит к улучшению функциональных легочных показателей, уменьшению легочной гиперинфляции, одышки, повышению переносимости физических нагрузок, улучшению качества жизни больных, достоверному снижению числа обострений и госпитализаций пациентов с ХОБЛ, снижению летальности, а также замедлению прогрессирования заболевания (в некоторых группах пациентов). Профиль безопасности антихолинергических препаратов включает возможность развития системных эффектов, таких как сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, а также кардиальные изменения (сердцебиение, тахикардия, супрэвентрикулярная тахикардия) [6, 7]. Имелись опасения, что ингаляционные антихолинергические препараты могут вызвать ишемию, возможно, связанную с тахиаритмиями, и способны представлять угрозу для пациентов с ССЗ, однако в работе H. Worth и соавт. (2010 г.) при проведении суточного мониторирования электрокардиографии не выявлено значимого влияния тиотропия бромида по сравнению с плацебо на развитие аритмий.

Несмотря на то что в последние годы стали появляться публикации, обсуждающие вопросы кардиоваскулярной безопасности терапии тиотропия бромидом [9–11], в большинстве имеющихся в настоящее время работ показано, что терапия препаратом не повышает, а по данным некоторых исследований, даже снижает риск сердечно-сосудистых событий (в том числе летальных), общую летальность [12].

### Исследование безопасности

Наиболее надежными данными о кардиоваскулярной безопасности тиотропия бромида являются результаты крупнейшего исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium – Понимание потенциального долговременного воздействия на функцию тиотропия) [13]. Оно представляет собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, продолжавшееся четыре года. В нем участвовали 490 исследовательских центров из 37 стран мира, в общей сложности в него были включены 5993 больных ХОБЛ. Все пациенты с ХОБЛ в течение четырех лет получали тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки либо плацебо. Больные обеих групп имели возможность использовать любые другие средства для терапии ХОБЛ, за исключением короткодействующих антихолинергических препаратов. Анализ выживаемости выявил достоверное 13% снижение риска смертности за период 1440 дней (относительный риск – ОР – 0,87; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,76–0,99;  $p<0,034$ ). Дальнейший анализ выявил снижение риска кардиоваскулярной смерти (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,95), фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии тиотропием. Анализ серьезных нежелательных явлений в исследовании UPLIFT продемонстрировал значимое снижение риска развития острого ИМ (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,99), застойной сердечной недостаточности (ОР 0,59; 95% ДИ 0,37–0,96), отсутствие данных о повышении риска развития инсульта (ОР 0,95; 95% ДИ 0,7–1,29), включая фатальный инсульт (ОР 0,82; 95% ДИ 0,40–1,66). Таким образом, исследование UPLIFT продемонстрировало, что длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, а даже уменьшила его (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,95).

В исследовании POET (7376 пациентов с ХОБЛ) проводилось сравнение тиотропия (3707 пациентов) и сальметерола (3669 человек) по влиянию на развитие обострений ХОБЛ [14]. Данные исследования показали, что тиотропиум увеличивает время до наступления первого обострения (187 дней против 145 дней), на 17% снижает риск их развития (ОР, 0,83; 95% ДИ 0,77–0,90;  $p<0,001$ ). При этом частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах.

Более поздние исследования подтвердили имеющиеся данные о кардиоваскулярной безопасности тиотропия. В проведенном метаанализе 19 исследований с использованием тиотропия (18 ХандиХалер и 1 Респимат<sup>®</sup>, 18 111 пациентов) G.Rodrigo и соавт. (2009 г.) показано отсутствие значимого влияния тиотропия на комбинированный риск кардиоваскулярных событий (ОР 0,96; 95% ДИ 0,82–1,12). Аналогичные данные получили S.Kesten и соавт. (2006 г.), в метаанализе которых было показано, что частота важнейших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий между группами пациентов не различалась. ОР сердечно-сосудистой смертности в группе тиотропиума против группы плацебо составил 0,57 (95% ДИ 0,26–1,26), остановки сердца – 0,90 (95% ДИ 0,26–3,15), ИМ – 0,74 (95% ДИ 0,26–2,07), тахикардии (исключая желудочковые тахикардии и фибрилляцию) – 1,68 (95% ДИ 0,69–4,11), любой тахикардии – 1,16 (95% ДИ 0,33–4,03), серьезных нарушений ритма сердца – 0,92 (95% ДИ 0,27–3,14), левожелудочковой недостаточности – 0,46 (95% ДИ 0,21–1,00). Не отмечено различий по частоте серьезных клинических событий, связанных с ИБС. Выполненный S.Kesten и соавт. в 2009 г. метаанализ 26 исследований продемонстрировал снижение на фоне приема тиотропия фатальных конечных точек [-0,63 (-1,14; -0,12)], сердечно-сосудистых нежелательных явлений [-0,79 (-1,48; -0,09)].

Самым полным на сегодня является недавно выполненный метаанализ всех рандомизированных клини-

ческих исследований – РКИ (n=30), посвященных применению тиотропия у больных ХОБЛ (19 545 пациентов) [18]. Частота развития всех летальных случаев для терапии тиотропием составила 3,44, для плацебо – 4,10 на 100 пациенто-лет (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–0,999). У больных, принимавших тиотропий, достоверно реже развивались сердечно-сосудистые события (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,98) и фатальные сердечно-сосудистые события (ОР 0,77; 95% ДИ 0,60–0,98). ОР для острого ИМ, сердечной недостаточности и инсульта составил 0,78 (95% ДИ 0,59–1,02), 0,82 (95% ДИ 0,69–0,98) и 1,03 (95% ДИ 0,79–1,35) соответственно.

Помимо РКИ в настоящее время доступны результаты наблюдательных исследований с противоречивыми результатами о влиянии тиотропия на риск смерти и/или сердечно-сосудистых событий. Исследования в Канаде, Дании [19–21] и Великобритании [22] не нашли доказательств увеличения риска смертности на фоне приема тиотропия, а датские исследования показали существенное снижение смертности при применении тиотропия. Аналогичные результаты по влиянию на смертность были получены в исследовании PShort и соавт. при изучении данных о влиянии терапии тиотропием на выживаемость пациентов с ХОБЛ, полученных на основании ретроспективного анализа базы данных Национальной службы здоровья Шотландии [23]. Субгрупповой анализ, в котором учитывались причины летальности пациентов, показал, что терапия тиотропием приводила к снижению летальности от респираторных на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,84) и сердечно-сосудистых причин на 51% (ОР 0,49 [95% ДИ 0,33–0,73]). В 2009 г. было опубликовано обсервационное исследование, в котором изучались все случаи смертности в двух когортах пациентов с ХОБЛ – получавших и не получавших тиотропий [24]. Оказалось, что добавление тиотропия к терапии ингаляционными глюкокортикоидами/длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами сопровождалось снижением летальности пациентов с ХОБЛ (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79]). В то же время в исследовании M.Jara и соавт. (2012 г.) отмечено, что на фоне снижения общей летальности при приеме тиотропия происходит некоторое увеличение риска инсульта (ОР 1,49; 95% ДИ 0,91–2,45) и ИМ (ОР 1,26; 95% ДИ 0,72–2,21). Необходимо отметить, что в отличие от РКИ в наблюдательных работах участвуют пациенты без критерии исключения в виде отсутствия исходных ССЗ.

В 2009 г. эксперты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) опубликовали заключение, основанное на комплексном анализе всех исследований, в которых изучали эффективность тиотропия у больных ХОБЛ. Согласно данному заключению в настоящее время нет оснований считать, что терапия тиотропием в виде ингалятора ХандиХалер приводит к повышенному риску инсульта, сердечных событий или летального исхода [26].

## Респимат®

Одной из последних технических новинок в области ингаляционной терапии стал Респимат® Софт Мист® – устройство, позволяющее получить ультратонкодисперсный «мягкий» аэрозоль (soft-mist). Ингалятор Респимат® Софт Мист®, разработанный компанией Boehringer Ingelheim, функционирует за счет механической энергии, генерируемой сжимаемой пружиной, не нуждается в источнике питания и не содержит пропеллента. Метаанализ исследований тиотропия у больных ХОБЛ, проведенных после UPLIFT, подтвердил, что препарат высокоэффективен в качестве средства поддерживающей терапии, способствует уменьшению обструкции дыхательных путей и гиперинфляции легких [27]. В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа 5 исследований (тиотропий Респимат® против плацебо, 6522 пациента) [28]. Этот метаанализ ос-

нован на данных, представленных фармацевтической компанией американскому FDA. Согласно результатам метаанализа при применении тиотропия Респимат® в ежедневной дозе 5 мг наблюдалось статистически недостоверное повышение риска смерти, в том числе кардиоваскулярной. Основываясь на дополнительном анализе, комитет FDA сделал вывод о наличии повышенного риска кардиоваскулярной смерти у пациентов с нарушениями ритма при применении тиотропия Респимат® (ОР 8,61; 95% ДИ 1,10–67,2) [26]. Аналогичные данные были представлены в 2013 г. Y.Dong и соавт. при изучении сравнительной безопасности ингаляционных препаратов для лечения ХОБЛ. В качестве одной из причин повышения кардиоваскулярного риска у пациентов, использующих тиотропий Респимат®, рассматривались клинически значимые более высокие пиковые концентрации тиотропия по сравнению с порошковой формой ХандиХалер, однако данная версия не была подтверждена фармакокинетическими исследованиями. Так, в рамках тщательно разработанных сравнительных исследований обеих лекарственных форм тиотропия наблюдались идентичные фармакокинетические показатели для тиотропия в виде Респимат® и ХандиХалер [30]. В ходе последнего, наиболее совершенного с точки зрения фармакокинетического анализа, исследования для Респимата были выявлены даже более низкие показатели AUC<sub>0–6</sub> и C<sub>max</sub> [31].

В текущий момент компания Boehringer Ingelheim проводит крупномасштабное (более 17 тыс. пациентов) исследование тиотропия Респимат® в сравнении с ХандиХалером, которое позволит окончательно решить вопрос о безопасности тиотропия Респимат®. Также в рамках данного исследования внимание наблюдателей будет обращено к эффективности новой формы. Результаты исследования пока недоступны, но тот факт, что независимый комитет по оценке безопасности клинических исследований на последнем совещании в январе 2013 г. рекомендовал продолжать исследование «как есть», позволяет предполагать, что поставленные цели будут достигнуты [32].

Таким образом, гетерогенные данные о влиянии тиотропия на сердечно-сосудистые события (включая летальность) все еще остаются источником дебатов [33, 34]. Основной предмет спора исходит из несоответствия результатов некоторых метаанализов, включающих «мелкие» исследования, и данных крупного РКИ. Это, само по себе, нельзя считать новым явлением, так как имеются данные о возможном расхождении в результатах до 35% случаев, когда метаанализ сравнивается с большим исследованием [35]. С методологической точки зрения основное преимущество крупного исследования – возможность произвести более точные оценки. Если все другие качественные компоненты (например, рандомизация, двойное ослепление, подбор пациентов и др.) сопоставимы, результаты более мелких исследований не должны в значительной степени отличаться от результатов крупных РКИ, хотя, возможно, могут иметь более широкие ДИ. Различия в критериях включения/исключения (например, исключение больных с анамнезом ССЗ) являются потенциальными факторами различий в результатах исследований.

Рассматриваются факторы риска возможности развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента с ХОБЛ: предшествующее наличие тяжелых аритмий, интенсивность курения 55 пачка/лет и более, тяжелое течение ХОБЛ и высокие суточные дозы лекарственных препаратов [15, 29].

## Заключение

Таким образом, вопрос о полной «кардиоваскулярной» безопасности тиотропия в новой лекарственной форме является сложным и не может быть сведен к однозначной оценке «безопасен/опасен» до окончания

описанного исследования. Обсуждая противоречивые данные разных исследований с применением тиотропия, можно задать вопрос: «Лечение, которое полезно в среднем, может ли быть вредным для некоторых пациентов?» [36]. Отвечая на этот вопрос, можно было бы заметить, что тиотропий ХандиХалер сегодня является важной основой терапии больных ХОБЛ. В то же время у некоторых пациентов (например, с тяжелыми нарушениями ритма) следует помнить о возможном риске применения препарата. Дополнительные данные о кардиоваскулярной безопасности тиотропия Респимат® будут получены в ближайшее время по окончании исследования TIOSPIR.

## Выводы

Наличие сопутствующей патологии при ХОБЛ – закономерность, которую надо учитывать. Не исключено, что недооценка сопутствующей патологии – одна из причин, определяющих неудачи в контроле ХОБЛ.

При выборе лечения пациентов с ХОБЛ и ИБС необходимо помнить о соотношении эффективность/безопасность, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Тиотропий ХандиХалер сегодня является основой терапии больных ХОБЛ, в том числе с сопутствующей кардиоваскулярной патологией.

## Литература

1. Кароли НА, Ребров АП. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 4: 9–17.
2. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
3. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–75.
4. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567–72.
5. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8–11.
6. Peters NL. Snipping the thread of life. Antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Arch Int Med* 1989; 149: 2414e20.
7. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993; 3: 335e48.
8. Worth H, Chung KF, Felser JM et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011; 105 (4): 571–9.
9. Lee TA, Simon A, Pickard AS et al. Risk of death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008; 149: 380–90.
10. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Assoc* 2008; 300: 1439–50.
11. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; 68 (1): 114–6.
12. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 783–92.
13. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–54.
14. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364 (12): 1093–103.
15. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009; 103 (10): 1421–9.
16. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S et al. Pooled Clinical Trial Analysis of Tiotropium Safety. *Chest* December 2006; 130: 1695–703.
17. Kesten S, Celli B, Decramer M et al. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 397–409.
18. Celli B, Decramer M, Leimer I et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137 (1): 20–30.
19. Gershon AS, Wang L, To T et al. Survival with tiotropium compared to long-acting Beta-2-agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2008; 5 (4): 229–34.
20. De Luise C, Lanes SF, Jacobsen J et al. Cardiovascular and respiratory hospitalizations and mortality among users of tiotropium in Denmark. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 267–72.
21. Verhamme KM, Afonso AS, van Noord C et al. Tiotropium Handihaler and the risk of cardio- or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25 (1): 19–26.
22. Jara M, Lanes SF, Wentworth C et al. Comparative safety of long-acting inhaled bronchodilators: a cohort study using the UK THIN primary care database. *Drug Saf* 2007; 30: 1151–60.
23. Short PM, Williamson PA, Elder DH et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist therapy in COPD. *Chest* 2012; 141: 81–6.
24. Lee TA, Wilke C, Joo M et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2009; 169 (15): 1403–10.
25. Jara M, Wentworth C, Lanes S. A new user cohort study comparing the safety of long-acting inhaled bronchodilators in COPD. *BMJ Open* 2012; 2 (3).
26. FDA (US) (2009) UCM190463. Available at: [http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary\\_allergydrug\\_sadvisorycommittee/ucm190463.pdf](http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary_allergydrug_sadvisorycommittee/ucm190463.pdf) (accessed 14 October 2011).
27. Santus P, Di Marco F, Radovanovic D, Centanni S. Tiotropium: what came after the UPLIFT study. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 613–8.
28. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d3215.
29. Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68 (1): 48–56.
30. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 mg via Respimat and 18 mg via HandiHaler, efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 228–36.
31. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222533?term=205.458&rank=1> (accessed 4 Feb 2013).
32. Metzdorf N, Hallmann C, Disse B. Thorax editorial by Jenkins and Beasley related to tiotropium respimat. *Thorax* published online February 12, 2013. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203228.
33. Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3 (4): 575–84. Review.
34. Loke YK, Singh S. Risks Associated With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Overview of the Evidence to Date. *Ther Adv in Drug Safe* 2012; 3 (3): 123–31.
35. Leloir J, Gregoire G, Benbaddad A et al. (1997) Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 337: 536–42.
36. Horwitz RI, Singer BH, Makuch RW, Viscoli CM. Can treatment that is helpful on average be harmful to some patients? A study of the conflicting information needs of clinical inquiry and drug regulation. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 395–400.

## Индекс лекарственных препаратов:

**Тиотропия бромид: Спирива®**  
(Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ)

# Результаты муколитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

У.Р.Фархутдинов<sup>1,2</sup>, В.В.Петряков<sup>1</sup>, Р.Р.Фархутдинов<sup>1</sup>, Ш.У.Фархутдинов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №21, Уфа;

<sup>3</sup>ВМС УФСБ России по Республике Башкортостан, Уфа

**В** настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Это обусловлено широкой распространностью ХОБЛ, высокими показателями смертности населения, большими экономическими затратами, связанными с лечением и реабилитацией больных [1–3].

Значительно ухудшают качество жизни и прогноз больных ХОБЛ обострения заболевания [4]. Частые обострения ХОБЛ ухудшают функцию легких [5], являются фактором риска летального исхода [6], существенно увеличивают затраты системы здравоохранения [7]. При этом эффективное лечение обострений ХОБЛ может замедлить прогрессирование заболевания [8, 9].

Традиционная терапия обострения ХОБЛ включает антибиотики, бронхолитические препараты, глюкокортикоиды [1, 2]. В последнее время активно обсуждается целесообразность использования муколитических препаратов при лечении ХОБЛ. Результаты применения муколитиков при ХОБЛ носят противоречивый характер, полученные данные не позволяют рекомендовать их для широкого использования [7]. Тем не менее благодаря своему полифункциональному действию некоторые из этих средств могут быть полезными при ХОБЛ [2]. Перспективным мукорегуляторным препаратом при заболеваниях легких является амброксол (Лазолван®, Boehringer Ingelheim). Амброксол улучшает реологические свойства мокроты и мукосолидный клиренс [10], стимулирует выработку сурфактанта и местный иммунитет [11], оказывает противовоспалительное действие [12], повышает концентрацию антибиотиков в ткани легких [13], обладает антиоксидантными свойствами [14].

Целью данной работы явилась оценка эффективности использования амброксола в лечении больных ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследование были включены 65 больных ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания в пульмонологическое отделение больницы №21 г. Уфы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Критериями включения больных в исследование явились: установленный диагноз ХОБЛ II–IV стадии согласно рекомендациям GOLD [7], возраст от 40 до 75 лет, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub><80% от должных значений, ОФВ<sub>1</sub>/форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ<70%, обратимость обструкции после ингаляции β<sub>2</sub>-агониста менее 15%, наличие 2 и более признаков обострения ХОБЛ по N.Anthonisen и соавт. [15].

Из исследования исключались больные, имевшие в анамнезе бронхиальную астму, атопию и аллергический ринит, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, пациенты с пневмонией и застой-

ной сердечной недостаточностью, больные, неспособные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Всем больным в процессе лечения проводились общеклиническое обследование, исследование ФВД, фибробронхоскопия (ФБС) [16].

В бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), полученной при ФБС, изучали клеточный состав, определяли содержание секреторного иммуноглобулина A (sIgA) твердофазным методом иммуноанализа по принципу «сэндвича» (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест»), IgA и IgG методом простой радиальной иммуно-диффузии [17]. Жизнеспособность клеток БАЛЖ оценивали по их окраске 0,1% трипановым синим.

Эффективность лечения больных оценивалась по выраженности клинических симптомов ХОБЛ, кашля, одышки, продукции мокроты, количеству хрипов над легкими исходно и при завершении курса лечения.

Выраженность этих симптомов оценивали в балах [18]. Одышка оценивалась по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – минимальное проявление, не ограничивающее активность, 2 – выраженное проявление, ограничивающее активность, 3 – резкое ограничение активности.

Кашель оценивался по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – только утром, 2 – редкие эпизоды (2–3) в течение дня, 3 – частые (более 3 раз) в течение дня.

Хрипы оценивались по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – единичные, исчезающие при покашливании, 2 – единичные, постоянные, 3 – множественные, постоянные.

Количество отделяемой мокроты оценивалось по 5-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – скучное количество, непостоянный симптом, 2 – скучное количество, постоянно, 3 – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 – больше 50 мл в течение дня.

Клинические наблюдения носили характер пропективного сравнительного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Были выделены две группы больных ХОБЛ, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям болезни. Основную группу составили 32 больных ХОБЛ, в лечении которых помимо традиционной терапии (антибиотики, бронхолитики, глюкокортикоиды) был использован амброксол. Препарат назначали в виде ингаляций через компрессорный небулайзер Boreal (Flaem Nuova, Италия) в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 33 больных, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо. В качестве плацебо использовали физиологический раствор.

Статистическая обработка результатов исследований проведена при помощи программы Statistica 5.0 (5 Release, @ Stat Soft, 1996) с использованием t-критерия Стьюдента. При оформлении работы использовался программный пакет MS Office 2002.

## Результаты и обсуждение

Среди больных ХОБЛ, включенных в исследование, преобладали мужчины, лица старших возрастных групп, курящие с большим стажем курения (табл. 1).

Длительность заболевания у больных в среднем составила  $12,6 \pm 6,9$  года. В результате обследования у больных в 69,2% случаев была установлена тяжелая стадия, в 16,9% – среднетяжелая и в 13,9% случаев крайне тяжелая стадия ХОБЛ. При госпитализации у пациентов были выражены основные клинические симптомы заболевания: кашель ( $2,47 \pm 0,16$  балла), одышка ( $2,39 \pm 0,17$  балла), продукция мокроты ( $2,56 \pm 0,18$  балла), хрипы в легких ( $2,43 \pm 0,14$  балла). Сниженными у них оказались и показатели ФВД: ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

Обострение заболевания у больных ХОБЛ сопровождалось нарушениями клеточного состава БАЛЖ и показателей местного иммунитета (табл. 2). В БАЛЖ больных, по сравнению со здоровыми, было повышено в 1,8 раза общее количество клеток ( $p < 0,05$ ), понижено в 2,1 раза количество жизнеспособных клеток ( $p < 0,05$ ). При изучении цитограммы БАЛЖ больных было установлено снижение количества альвеолярных макрофагов до  $47,54 \pm 1,72\%$  ( $p < 0,05$ ), увеличение содержания нейтрофилов до  $47,98 \pm 2,54\%$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в БАЛЖ больных наблюдалось снижение в 1,9–3,4 раза уровня sIgA, IgA, IgG ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов лечения показал, что в группе больных, получавших ингаляции амброксола, были менее выражены клинические симптомы заболевания (табл. 3). У них, по сравнению с больными группы сравнения, были меньше в 1,4–1,5 раза интенсивность одышки и кашля, количество выделяемой мокроты и хрипов в легких ( $p < 0,05$ ). При этом переносимость амброксола была хорошей, каких-либо нежелательных явлений при лечении данным препаратом не было отмечено.

Следовательно, использование амброксола оказывало не только выраженное муколитическое действие, но и уменьшало интенсивность кашля и одышки, улучшало аускультативную симптоматику в легких.

Проводимая муколитическая терапия отразилась и на динамике показателей ФВД больных ХОБЛ. В процессе лечения у больных основной группы наблюдалось повышение ФЖЕЛ с  $65,9 \pm 21,3\%$  до  $79,3 \pm 16,5\%$  ( $p < 0,05$ ), повышение ОФВ<sub>1</sub> с  $44,8 \pm 16,3\%$  до  $54,6 \pm 14,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Напротив, в группе сравнения динамика показателей ФВД была не столь выраженной. У этих больных ФЖЕЛ повысилась с  $67,2 \pm 21,7\%$  до  $69,8 \pm 18,6\%$  ( $p > 0,05$ ), а ОФВ<sub>1</sub> с  $44,3 \pm 15,9\%$  до  $48,5 \pm 16,1\%$  ( $p > 0,05$ ).

Клинический эффект терапии с использованием ингаляций амброксола сопровождался уменьшением выраженности воспаления в дыхательных путях, улучшением показателей местного иммунитета больных (табл. 4). На фоне лечения в БАЛЖ у этих больных наблюдалось уменьшение по сравнению с исходными данными общего количества клеток (с  $1,93 \pm 0,38 \times 10^5/\text{мл}$  до  $1,36 \pm 0,12 \times 10^5/\text{мл}$ ;  $p < 0,05$ ), количества нейтрофилов (с  $47,16 \pm 2,59\%$  до  $24,2 \pm 1,82\%$ ;  $p < 0,05$ ), увеличение количества жизнеспособных клеток (с  $42,5 \pm 3,91\%$  до  $72,24 \pm 3,41\%$ ;  $p < 0,05$ ) и альвеолярных макрофагов (с  $48,22 \pm 1,74\%$  до  $72,4 \pm 3,71\%$ ;  $p < 0,05$ ). В БАЛЖ у больных основной группы отмечалось увеличение содержания sIgA с  $0,11 \pm 0,01 \text{ мг/мл}$  до  $0,21 \pm 0,02 \text{ мг/мл}$  ( $p < 0,05$ ), IgA – с  $0,024 \pm 0,005 \text{ г/л}$  до  $0,04 \pm 0,006 \text{ г/л}$  ( $p < 0,05$ ) и IgG – с  $0,12 \pm 0,04 \text{ г/л}$  до  $0,16 \pm 0,02 \text{ г/л}$  ( $p < 0,05$ ).

У больных в группе сравнения клеточный состав БАЛЖ не претерпел существенных изменений, а содержание sIgA и IgG в лаважной жидкости было ниже, чем у больных основной группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ХОБЛ, получавших в комплексном лечении ингаляции амброксола, по сравне-

Таблица 1. Характеристика больных ХОБЛ (начало исследования)

Показатели	Значения
Мужчины/женщины	53/12
Средний возраст, лет	$57,9 \pm 4,1$
Средняя продолжительность заболевания, лет	$12,6 \pm 6,9$
Курящие/некурящие	59/6
Стаж курения, пачко-лет	$31,6 \pm 13,7$
Стадия заболевания, %:	
• среднетяжелая	16,9
• тяжелая	69,2
• крайне тяжелая	13,9
Кашель, баллы	$2,47 \pm 0,16$
Одышка, баллы	$2,36 \pm 0,17$
Мокрота, баллы	$2,56 \pm 0,18$
Хрипы, баллы	$2,43 \pm 0,14$
ФЖЕЛ, процент от должного	$66,5 \pm 22,1$
ОФВ <sub>1</sub> , процент от должного	$44,6 \pm 16,8$

Таблица 2. Цитограмма БАЛЖ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n=20)	Больные ХОБЛ (n=65)
Общее количество клеток, $10^5/\text{мл}$	$1,05 \pm 0,07$	$1,92 \pm 0,35^*$
Жизнеспособные клетки, %	$93,4 \pm 1,25$	$41,26 \pm 4,08^*$
Альвеолярные макрофаги, %	$93,56 \pm 1,31$	$48,36 \pm 1,84^*$
Нейтрофилы, %	$3,5 \pm 0,57$	$46,83 \pm 2,61^*$
Лимфоциты, %	$3,33 \pm 0,41$	$5,72 \pm 0,61^*$
sIgA, мг/мл	$0,34 \pm 0,029$	$0,11 \pm 0,01^*$
IgA, г/л	$0,048 \pm 0,008$	$0,024 \pm 0,005^*$
IgG, г/л	$0,25 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,04^*$

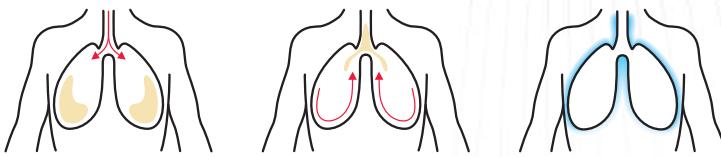
\*Отличия от здоровых ( $p < 0,05$ ).



# 1-2-3: кашлю не место в груди!



- Лечит кашель при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей<sup>1</sup>
- Безопасность препарата подтверждена клиническими исследованиями и многолетним опытом применения<sup>2</sup>
- Может применяться с осторожностью у беременных (II и III триместр)<sup>1</sup>
- Может применяться у детей до двух лет\*,<sup>1,2</sup>
- Способствует проникновению антибиотиков в очаги инфекции<sup>3</sup>
- Является оригинальным препаратом



1. Разжижает

2. Очищает

3. Защищает

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



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



\*Сироп 15 мг/5 мл и раствор для приема внутрь и ингаляций

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению

<sup>2</sup> Barattini D. et al. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with Ambroxol. An open long-term multicenter study in 5 635 patients. //Respiration 1989; 55:84-96  
(Бараттини и соавт. Профилактика обострений хронического бронхита при помощи амброксола (Мукосолван Ретард). Открытое, длительное, многоцентровое исследование на 5635 пациентах. //Дыхание, 55 (прил. 1), 84-96 (1989))

<sup>3</sup> Fraschini F. et al. Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases. // Curr Ther Res. 1988; 43: 734-42.  
(Фрасчини Ф. и соавт. Влияние муколитического препарата на биодоступность антибиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания. // Современные терапевтические исследования, 43(4), 734-742 (1988))

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

Реклама

Таблица 3. Влияние амброксола на динамику респираторных симптомов у больных ХОБЛ

Показатели	Больные ХОБЛ (n=65)			
	Амброксол (n=32)		Плацебо (n=33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кашель, баллы	2,46±0,13	1,19±0,23* **	2,48±0,12	1,54±0,21*
Одышка, баллы	2,35±0,17	1,25±0,21* **	2,36±0,18	1,66±0,23*
Мокрота, баллы	2,56±0,18	1,12±0,20* **	2,55±0,19	1,56±0,19*
Хрипы, баллы	2,45±0,14	0,92±0,18* **	2,42±0,12	1,36±0,20*

\*Отличия от данных до лечения ( $p<0,05$ ); \*\*отличия от данных после плацебо ( $p<0,05$ ).

Таблица 4. Влияние амброксола на цитограмму БАЛЖ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n=20)	Больные ХОБЛ (n=65)			
		Амброксол (n=32)		Плацебо (n=33)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общее количество клеток, $10^6/\text{мл}$	1,05±0,07	1,93±0,38*	1,36±0,12* *** ***	1,91±0,29*	1,71±0,18*
Жизнеспособные клетки, %	93,4±1,25	42,5±3,91*	72,24±3,41* *** ***	41,1±4,12*	47,64±4,96*
Альвеолярные макрофаги, %	93,6±1,31	48,22±1,74*	72,4±3,71* *** ***	48,41±1,79*	51,32±2,34*
Нейтрофилы, %	3,5±0,57	47,16±2,59*	24,2±1,82* *** ***	46,64±2,61*	42,21±2,57*
Лимфоциты, %	3,33±0,41	5,63±0,55*	4,15±0,61*	5,82±0,59*	5,94±0,85*
slgA, мг/мл	0,34±0,029	0,11±0,01*	0,21±0,02* *** ***	0,10±0,02*	0,13±0,02*
IgA, г/л	0,048±0,008	0,025±0,004*	0,04±0,006**	0,023±0,004*	0,036±0,005* **
IgG, г/л	0,25±0,06	0,13±0,02*	0,16±0,02* *** ***	0,12±0,01*	0,11±0,008*

\*Отличия от здоровых ( $p<0,05$ ); \*\*отличия от данных до лечения ( $p<0,05$ ); \*\*\*отличия от данных после плацебо ( $p<0,05$ ).

нию с больными, принимавшими только традиционную терапию, была более выраженной положительная динамика клинических симптомов заболевания, показателей местного иммунитета и клеточного состава БАЛЖ.

Обсуждая полученные результаты, следует учитывать, что при обострении ХОБЛ важными прогностическими факторами являются воспаление дыхательных путей и скопление слизи в просвете бронхов [2], нарушения местного иммунитета [19]. В связи с этим у больных ХОБЛ является целесообразным использование препаратов, устраняющих как мукозилиарную недостаточность, так и дефекты в состоянии механизмов местной защиты легких. Наши исследования показали, что использование амброксола при обострении ХОБЛ оказывало противовоспалительное действие, улучшало состояние местного иммунитета и повышало эффективность лечения больных.

## Выводы

1. У больных ХОБЛ при обострении заболевания нарушается клеточный состав БАЛЖ, уменьшается содержание в ней Ig.

2. Ингаляции амброксола при обострении ХОБЛ оказывают выраженное противовоспалительное действие, улучшают клеточный состав БАЛЖ и состояние местного иммунитета, повышают эффективность лечения больных.

## Литература

1. Кокосов АН. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань, 2002.
2. Чучалин АГ. Респираторная медицина. В 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1.
3. Vandervoorde J, Verbanck S, Gijssels L et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med* 2007; 101: 525–30.
4. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Amer J Crit Care Med* 2008; 177 (4): 396–401.
5. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57 (10): 847–52.
6. Mc Ghan R, Radcliff T, Fish R et al. Predictors of rehospitalisation and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132 (6): 1748–55.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report: updated 2006*.
8. Визель ИЮ, Шмелев ЕИ, Визель АА. Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения. *Пульмонология*. 2008; 4: 41–6.
9. Авдеев СН, Нуралиева ГС, Батын СЗ и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными  $B_2$ -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология*. 2007; 3: 56–65.
10. Hasegawa I, Niisato N, Iwasaki Y, Marunaka Y. Ambroxol-induced modification of ion transport in human airway Calu-3 epithelia. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343 (2): 475–82.
11. Yang B, Yao DF, Obuchi M et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002; 19 (5): 952–8.
12. Gibbs BF, Schmutzler W, Vollrath IB. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm Res* 1999; 48 (2): 86–93.
13. Paganin F, Bouvet O, Chamez P et al. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation. *Biopharm Drug Dispos* 1995; 16: 393–401.
14. Stetinova V, Herout V, Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin Exp Med* 2004; 4 (3): 152–8.
15. Anttonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Intern Med* 1987; 106: 196–204.
16. Герасин ВА. Эндоскопические методы исследования. В кн.: Болезни органов дыхания: руководство для врачей. В 4 т. М.: Медицина, 1989; 1: 339–58.
17. Mancini G, Garbonara A, Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunohemistry* 1965; 2 (3): 235–4.
18. Кущинина ЮЛ, Шмелев ЕИ. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2003; 2: 111–6.
19. Burnett D, Stockley RA. Serum and sputum alpha 2 macroglobulin in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1981; 36: 512–6.

## Индекс лекарственных препаратов:

Амброксол: **Лазолван®**

(Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ)

# Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких. Что нового дает пересмотр классификации 2012 г.

(по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества)

В.А.Капустина, С.И.Овчаренко  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

**П**оследние достижения в области респираторной медицины, прежде всего – доступность компьютерной томографии (КТ) и прижизненного морфологического исследования легочной ткани, полученной при трансторакальной, в том числе торакоскопической биопсии, – во многом изменили наши представления о сути болезней, связанных с поражением легочного интерстиция. В группу интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), характеризующихся диффузным поражением дистальных отделов легочной паренхимы и интерстиция, входят более 200 заболеваний (а по некоторым подсчетам, и свыше 1 тыс.), зачастую клинически схожих, но различающихся не только патоморфологически, но и прогностически.

## Этиология

Этиологическими факторами ИЗЛ (диффузных паренхиматозных заболеваний) могут быть внешние воздействия, особенно вызванные органическими и неорганическими материалами, реакцией на лекарственные препараты и инфекционные факторы, однако в большинстве случаев причины остаются неизвестными, поэтому ИЗЛ условно разделяются на заболевания с известной и неизвестной этиологией.

К ИЗЛ известной этиологии относятся поражения органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит и дерматомиозит, болезнь Шегрена), а также лекарственно обусловленные поражения легких (вызванные применением некоторых антибактериальных, антиаритмических препаратов, антидепрессантов, цитостатиков, химиотерапевтических, наркотических препаратов). На сегодняшний день пневмотоксичность доказана для более чем 300 лекарственных препаратов.

В группу болезней с неустановленной этиологией входит большинство ИЗЛ: разные идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), гранулематозные заболевания (экзогенный аллергический альвеолит, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, лимфоматоидный гранулематоз, системный некротизирующий васкулит и др.) и другие идиопатические заболевания (лимфангиломиоматоз, амилоидоз, альвеолярный протеиноз, легочный гемосидероз, гистиоцитоз X и др.). Особое внимание специалистов, работающих в области пульмонологии, привлекают ИЗЛ, этиология которых остается неустановленной. В первую очередь к ним относятся ИИП, отличающиеся тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом, связанным с необратимо прогрессирующими процессами фиброзной перестройки легочной ткани.

## Из истории

Первые упоминания об ИЗЛ относятся к 1897 г., когда немецкий врач G.Rindfleisch описал заболевание легких, проявляющееся тяжелой одышкой, назвав его

кистозным циррозом легких. Много позже, в 1936 г., французские патологи F.Besanson и J.De Larue предложили термин «пневмосклероз» для обозначения хронических прогрессирующих заболеваний легких [1]. В тот же период американские врачи L.Hamman и A.Rich опубликовали наблюдения за 4 пациентами с непродуктивным кашлем, тяжелой одышкой, быстрым развитием легочного сердца и прогрессированием дыхательной недостаточности, приведшей к летальному исходу от гипоксемии в течение нескольких месяцев [2]. На аутопсии больных, описанных L.Hamman и A.Rich, был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание острым диффузным интерстициальным фиброзом легких [3].

## Терминология и классификация

До сих пор имена врачей, положивших начало целому разделу респираторной медицины – изучению заболеваний легочного интерстиция, используют как синоним острой интерстициальной пневмонии – ИП (болезнь Хаммена–Рича). Несколько позднее, в 1964 г., J.Scadding и J.Gough для обозначения болезни Хаммена–Рича предложили быстро ставший популярным термин «фиброзирующий альвеолит» (ФА), который отражает основные ключевые признаки заболевания – воспаление и фиброз [4]. В России используется термин ИФА, в Европе и Америке – криптогенный ФА, в котором также отражены первичность и неясная природа заболевания.

Начиная с середины XX в. и по настоящее время терминология и классификация ИЗЛ претерпевали существенные изменения. Первой классификацией ИИП можно все же признать классификацию соавторов A.Liebow и D.Smith, которые в 1968 г. систематизировали накопленные представления об ИИП и выделили 5 гистологических их вариантов [5]:

- обычная ИП;
- десквамативная ИП;
- облитерирующий бронхиолит с ИП;
- лимфоидная ИП;
- гигантоклеточная ИП.

Впоследствии данная классификация неоднократно менялась. В связи с установлением причин, ведущих к развитию лимфоидной ИП (лимфопролиферативные болезни) и гигантоклеточной ИП (воздействие тяжелых металлов), последние 2 типа ИИП были исключены из классификации.

## 1986 г.

В России первая классификация ИЗЛ была дана отечественными авторами (Н.В.Путов, М.М.Илькович, 1986 г.). В ней выделялись следующие группы заболеваний [6, 7]:

- ФА;
- гранулематозы (саркоидоз органов дыхания, гистиоцитоз X легких, диссеминированный туберкулез легких, пневмокониозы, пневмомикозы);

- васкулиты при коллагенозных заболеваниях (узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера);
- группа болезней накопления (альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, первичный амилоидоз);
- легочные диссеминации опухолевой природы (бронхоальвеолярный рак, метастазы в легкие, поражения легких при злокачественных лимфомах).

### 1998 г.

В дальнейшем в 1998 г. последователи A.Liebow – соавторы A.Katzenstein и J.Myers – уже предложили иные варианты ИИП [8]:

- обычная ИП;
- десквамативная ИП;
- острая ИП;
- неспецифическая ИП.

В данную классификацию уже не был включен облитерирующий бронхиолит с ИП, поскольку стало известно, что бронхиолит, как правило, обусловлен воздействием экзогенных факторов (вдыханием агрессивных токсических газов, паров, дымов, а у детей – вирусной инфекцией), и соответственно, не может относиться к идиопатическому поражению легочной паренхимы [9].

### 1999 г.

В 1999 г. Европейское респираторное общество (ERS) и Американское торакальное общество (ATS) пришли к соглашению по поводу классификации и определения понятия ИФА. Сущность этого соглашения заключалась в выделении по морфологическим критериям ИФА из группы заболеваний, сходных по клиническим проявлениям. ИФА стал рассматриваться как заболевание, имеющее гистологическую картину обычной ИП. Кроме того, к ИФА перестали относиться нозологические формы и патологические состояния, ранее считавшиеся вариантами ИФА.

### 2002 г.

И наконец, в 2002 г. опубликовано международное соглашение ATS и ERS в отношении рабочей классификации ИИП, принципом которой явилось соответствие каждой клинической формы определенному гистологическому варианту ИИП, в связи с чем приведена клинико-морфологическая характеристика 7 типов ИИП [10]:

- обычная ИП (usual interstitial pneumonia)/ИФА;
- десквамативная ИП (desquamative interstitial pneumonia);
- лимфоидная ИП (lymphoid interstitial pneumonia);
- неспецифическая ИП/фиброз (nonspecific interstitial pneumonia/ fibrosis);
- острая ИП (acute interstitial pneumonia);
- респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease);
- криптогенная организующая пневмония (cryptogenic organizing pneumonia).

Следует отметить, что классификация 2002 г. была впервые основана на учете особенностей клинической

картины, рентгенологических и патоморфологических признаков, в связи с чем предполагала междисциплинарный подход: взаимодействие клинициста, специалиста функциональной диагностики, рентгенолога и морфолога. В соответствии с рекомендациями ATS/ERS 2002 г. был предложен термин «пневмонит» как эквивалент «пневмонии», поскольку понятие ИП предполагает воспалительное заболевание легочной паренхимы, вызванное вирусной или бактериальной инфекцией, однако в России по-прежнему более популярен термин ИИП.

Несмотря на то, что классификация ATS/ERS 2002 г. имела много преимуществ, существовал один недостаток. В то время как диагностика заболеваний была основана на гистопатологическом исследовании биоптатов легочной ткани, очень немногим пациентам с ИЗЛ на самом деле проводилась биопсия легких. Таким образом, в отсутствие гистологического подтверждения у превалирующего числа больных диагностика ИЗЛ основывалась на клинических и рентгенологических данных. Более того, многие десятилетия гистологическое исследование рассматривалось как «золотой стандарт» диагностики диффузных заболеваний легких, а последние данные по проблеме ИЗЛ показывают, что вопреки тому, что предполагалось ранее, морфологический диагноз не только не коррелирует, но и не предсказывает исход заболевания у пациента.

За последние десятилетия была проделана огромная работа: каждый год публиковались новые данные и обзоры относительно ведения и лечения больных с ИЗЛ [11–13]. Стало ясно, что назрела необходимость проведения пересмотра существующей классификации [14].

### 2012 г.

В сентябре 2012 г. на Ежегодном конгрессе ERS, прошедшем в г. Вена (Австрия), на симпозиуме, организованном Клинической ассоциацией и Научной группой по изучению диффузных паренхиматозных заболеваний и проведенном профессором C.Urich и доктором R.Jay, был предложен новый пересмотр классификации ИИП.

Основные понятия в ИЗЛ и нозологические единицы остались прежними, однако термин ИФА полностью замещен понятием «идиопатический легочный фиброз». В основу нового пересмотра классификации положены клинические особенности ИЗЛ. Все ИИП были подразделены на:

- «большие», или частые ИИП (идиопатический легочный фиброз, неспецифическая ИП, десквамативная ИП, острая ИП, респираторный бронхиолит–ИЗЛ, криптогенная организующаяся пневмония);
- редкие ИИП (идиопатическая лимфоидная ИП, идиопатический плевролегочный фиброз, острая фибринозная организующаяся пневмония);
- неклассифицируемые ИИП.

В свою очередь, «большие» ИИП разделены на 3 группы:

- хронические фиброзирующие ИИП;
- острые/подострые фиброзирующие ИИП;
- связанные с курением ИИП.

Подразделение ИИП в зависимости от гистологического типа (паттерна) изменений представлено в табл. 1.

Таблица 1. Принципы классификации «больших» ИИП

Группа «больших» ИИП	Клинический диагноз	Гистологический тип
Хронические фиброзирующие	Идиопатический легочный фиброз	Обычная ИП
	Идиопатическая неспецифическая ИП	Неспецифическая ИП
Острые/подострые фиброзирующие	Криптогенная организующаяся пневмония	Организующаяся пневмония
	Острая ИП	Диффузное альвеолярное повреждение
Связанные с курением	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ	Респираторный бронхиолит
	Десквамативная ИП	Десквамативная ИП

Таблица 2. Принципы классификации «больших» ИИП

Клиническое течение	Цель лечения	Стратегия мониторирования
Обратимое и «самоограничивающееся» заболевание (например, респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ)	Устранить предполагаемый этиологический фактор	Короткое наблюдение, в течение 3–6 мес, для подтверждения регрессирования заболевания
Обратимое заболевание с риском прогрессирования (например, некоторые неспецифические ИП, десквамативная ИП, криптогенная организующаяся пневмония)	Подобрать эффективную терапию и продолжить ее	Короткое наблюдение для подтверждения ответа на лечение и рентгенологического улучшения, далее длительное наблюдение
Стабильное с небольшими изменениями (фиброзный вариант неспецифической ИП)	Стабилизировать состояние	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания
Прогрессирующее, необратимое, с тенденцией к стабилизации (например, фиброзный вариант неспецифической ИП)	Предотвратить прогрессирование	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания
Прогрессирующее, необратимое, несмотря на лечение (например, идиопатический легочный фиброз, фиброзный вариант неспецифической ИП)	Замедлить прогрессирование	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания и принятия решения о необходимости трансплантации легких или паллиативных мероприятий

## Рекомендации

Авторы новой классификации акцентируют внимание на том, что пациенты с предполагаемым диагнозом поражения легочного интерстиция должны направляться в специализированные учреждения для верификации диагноза, что требует совместных усилий клинициста, специалиста функциональной диагностики, рентгенолога (имидж-диагноста) и морфолога.

Благодаря появлению КТ высокого разрешения и ее внедрению в широкую клиническую практику проведения морфологических исследований легочной ткани в ряде ситуаций можно избежать. Так, при наличии убедительных критерии идиопатического легочного фиброза по данным клинической и рентгенологической картины проведение хирургической биопсии легких становится необязательным, даже несмотря на то, что последние данные свидетельствуют о все более высокой безопасности ее проведения в ходе видеоторакоскопии. Кроме того, отмечается и снижение частоты использования бронхоальвеолярного лаважа для верификации ИЗЛ.

В случае проведения биопсии легких и гистологического исследования легочной ткани для верификации ИЗЛ, после получения от морфолога заключения лечащий врач как можно быстрее должен пересмотреть возможные причины, приведшие к развитию ИЗЛ. По новым данным, круг неклассифицируемых ИЗЛ сузился: их доля составляет не более 25%. Для сравнения: еще 10 лет назад ИЗЛ неизвестной этиологии занимали более 50% всех ИЗЛ.

Отмечено большее соответствие гистологической картины в легких и изменений, выявляемых при КТ органов грудной клетки. У курящих пациентов возможно наличие сразу нескольких типичных морфологических изменений (паттернов), что легло в основу выделения ИИП, связанных с курением. Очень важно, что субклинические изменения интерстиция легких в принципе характерны для пожилых и курящих лиц, что не исключает гипердиагностику ИЗЛ.

Принимая во внимание тот факт, что у практических врачей за вопросом «Что это за заболевание?» стоит вопрос «Что делать с пациентом и как его лечить?», авторы новой классификации постарались представить ее и с практической точки зрения. Так, опираясь на накопленный мировой опыт ведения пациентов с ИЗЛ, были выработаны 5 типов клинического течения заболевания, 5 разных целей лечения в соответствии с течением болезни и 5 стратегий дальнейшего мониторирования, которые можно доступно изложить пациентам и другим специалистам (табл. 2).

Новый пересмотр классификации ИИП предполагает, что рабочая группа врачей, в которую входят клиницист, функциональный диагност, рентгенолог и морфолог, принимая во внимание все имеющиеся у больного проявления ИЗЛ, может отнести имеющееся забо-

левание к одной из этих 5 предложенных категорий. Данный подход предлагает удобный способ систематизировать пациентов с ИИП для тех, кто не имеет еще достаточного опыта ведения больных диффузными заболеваниями легких, а также предоставляет возможность динамического наблюдения за больными ИЗЛ.

## Выводы

Таким образом, пересмотр классификации 2012 г. представляет собой прагматический подход к ведению пациентов с ИИП. Вместе с тем, предложенный метод категоризации больных еще относительно молодой и требует испытания в клинической практике. Несмотря на то, что пересмотр классификации ИИП 2012 г., к сожалению, не смог решить все проблемы, встающие на пути практических врачей, сталкивающихся с диагностикой, лечением и ведением больных ИЗЛ, новая классификация ИИП, безусловно, предлагает уже определенно верный путь к их решению.

## Литература

1. Besanson F, De Larue J. Les scleroses et les formes dites «interstitielles» de la tuberculeuse pulmonaire. *Annales d'anatomie médico-chirurgicale* 1936; 3: 1.
2. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51: 154–63.
3. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944; 74: 177–204.
4. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1964; 2: 686.
5. Liebow AA, Smith DE. New concepts and entities in pulmonary disease. *The lung Baltimore*. Wilkins 1968: 27–45.
6. Путов НВ, Илькович ММ. Фиброзирующие альвеолиты. Л: Медицина, 1986.
7. Путов НВ, Илькович ММ. Интерстициальные болезни легких. В кн: Заболевания органов дыхания. СПб, 1998: 109–318.
8. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical relevance of pathologic classification. State of the art*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301–15.
9. Илькович ММ, Новикова ЛН, Королева МГ. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях. *Пульмонология*. 2003; 3: 98–101.
10. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
11. Travis WD, Hunninghake G, King TE et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–47.
12. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
13. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Капустина В.А. и др. Диффузные паракомпактозные заболевания легких: что нового мы узнали в 2011 году? *Рос. мед. журн.* 2012; 6: 265–71.
14. Bourou D. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification revision. *Pneumon* 2010; 23 (4): 359–62.

# Острый тонзиллофарингит

С.Я.Косяков, И.Б.Анготоева

Кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

**О**стрый тонзиллофарингит (ОТФ) – воспаление небных миндалин и слизистой оболочки задней стенки глотки.

Проблема ОТФ является актуальной. Истинная распространенность этой патологии не известна, так как регистрация ОТФ необязательна [1]. В практике врачам-оториноларингологам, педиатрам и терапевтам приходится встречаться каждый день с ОТФ. В Ирландии проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты, пребывавшие в стационаре с острым бактериальным тонзиллофарингитом с 1990 по 2009 г. За 20 лет были госпитализированы 3064 пациента с таким диагнозом, что составило в среднем 153 человека в год [2]. Из эпидемиологических данных известно, что чаще всего ОТФ страдают дети дошкольного и школьного возраста [2]. Актуальность темы обусловлена возможностью возникновения осложнений, которые ведут к инвалидности пациентов, сопровождаются мультиорганной недостаточностью, а также высокой смертностью до 30% [3, 4]. К таким осложнениям относятся:

- острый ревматизм;
- ревматическое поражение сердца;
- острый гломерулонефрит и хронический гломерулонефрит (болезнь Брайта);
- Grisel-синдром (кривошея);
- паратонзиллярные абсцессы;
- флегмона шеи;
- медиастинит;
- мастиодит;
- синдром стрептококкового токсического шока;
- менингит;
- некротизирующий фасциит;
- стрептококковый миозит.

Острую ревматическую лихорадку в ее привычных ярких проявлениях врачи сегодня выявляют реже из-за открытия свойств и широкого использования пенициллина в XX в. За это время сменилось поколение врачей. Появились доктора, которые представляют себе острую ревматическую лихорадку только по книгам. Кроме того, возникли штаммы стрептококка, которые вызывают стертую картину острого тонзиллита. Вероятно, эти два фактора объясняют вспышку острой ревматической лихорадки, наблюдавшуюся в США в середине 1980-х годов. Диагноз был поставлен с опозданием, в лечении тонзиллита не придавалось значения антибиотикам, в итоге возникло большое количество необратимых осложнений [5]. Критерии ревматизма перечислены в табл. 1.

При наличии хотя бы одного из этих критерии пациенту необходимо проявить максимум внимания, ведь развитие ревматизма ведет к инвалидности пациента. По статистике, из всех кардитов при ревматизме больше встречаются бактериальные эндокардиты с

развитием патологии клапанов сердца. Для артрапгии характерны «летучие» боли (то в одних, то в других суставах). Боли возникают в крупных, чаще коленных или локтевых суставах, они симметричны (одновременно возникают в суставах справа и слева).

В связи с этим необходимо сделать вывод, что нельзя забывать о грозных осложнениях ОТФ. Поэтому оториноларинголог должен четко представлять показания к назначению системной антибиотикотерапии.

## Этиология

Причиной ОТФ могут быть и вирусы и бактерии [6]. Их процентное соотношение представлено в табл. 2.

Использование системной антибиотикотерапии не всегда бывает эффективным из-за высокого процента вирусной этиологии ОТФ. Как видно из табл. 2, чаще всего из бактериальных возбудителей ОТФ вызывает  $\beta$ -гемолитический стрептококк. Но некоторые авторы указывают, что у детей с ОТФ присутствие *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* присутствуют в два раза чаще, чем  $\beta$ -гемолитический стрептококк [7]. Хотя эти данные нуждаются в дальнейшей проверке. Важно помнить о нормальной микрофлоре рогоглотки. В норме рогоглотку заселяют следующие микроорганизмы:  $\alpha$ -гемолитические стрептококки,  $\gamma$ -гемолитические стрептококки, некоторые анаэробные микроорганизмы.

## Классификация

В России в настоящее время оториноларингологи вынуждены пользоваться двумя классификациями тонзиллита.

Б.С.Преображенский (1964 г.) [8]:

- простая форма;
- токсико-аллергическая форма (ТАФ) I и ТАФ II.

В основе классификации лежит ценная идея разделить заболевания миндалин на две большие группы: не связанная с бактериальным воспалением и обусловленная бактериальным воспалением. Но критерии определения формы тонзиллита были крайне субъективными.

И.Б.Солдатов (1975 г.) [9]:

- I. Острые.
  1. Первичные: катаральная, лакунарная, фолликулярная, язвенно-плеччатая ангина.
  2. Вторичные:
    - а) при острых инфекционных заболеваниях – дифтерии, скарлатине, туляремии, брюшном тифе;
    - б) при заболеваниях системы крови – инфекционном мононуклеозе, агранулоцитозе, алиментарно-токсической алейкемии, лейкозах.
- II. Хронические.
  1. Неспецифические:
    - а) компенсированная форма;
    - б) декомпенсированная форма.

Таблица 1. Критерии ревматизма

Большие критерии	Малые критерии
Кардит	Артрапгия
Полиартрит	Лихорадка
Малая хорея	Повышение скорости оседания эритроцитов
Эритема	Повышение концентрации С-реактивного белка
Ревматические узелки	Удлинение интервала QT

Таблица 2. Этиология ОТФ [6]

Возбудитель	Доля в этиологической структуре, %
<b>Вирусы</b>	
Риновирусы	20
Коронаровирусы	≥5
Аденовирусы	5
Вирус простого герпеса	4
Вирус парагриппа	2
Вирус гриппа	2
<b>Бактерии</b>	
β-Гемолитический стрептококк группы А	15–30
Стрептококки групп С и G	5–10
Смешанная аэробная/анаэробная флора	<1
Другое	<1
<b>Хламидии</b>	
<i>C. pneumoniae</i>	Не выявлено
<b>Микоплазма</b>	
<i>M. pneumoniae</i>	<1
Возбудитель не установлен	30

2. Специфические: при инфекционных гранулемах – туберкулезе, сифилисе, склероме.

В классификации И.Б.Солдатова критерии декомпенсированной формы тонзиллита субъективны, которые сейчас трудно использовать для определения диагноза и тем более определить наличие показаний для тонзиллэктомии.

В настоящее время эти классификации не отражают проблемы заболеваний миндалин на современном уровне. Необходимо провести фундаментальные и клинические исследования для создания новой классификации тонзиллита с учетом полученных новых знаний о гистохимии, гистологическом исследовании, иммунологических механизмах воспаления лимфоидной ткани.

В настоящем возможно использовать в практике классификацию, представленную американскими оtorиноларингологами. Импонирует то, что авторы включили в свою классификацию обструктивную гиперплазию небных миндалин, которая является одной из причиной синдрома обструктивного сонного апноэ. Кроме того, в классификацию включены критерии, по которым врач может определиться с формой тонзиллита.

Byron J.Bailey (2001 г.):

- острый тонзиллит – есть клинические признаки тонзиллита + положительный стрептотест;
- рецидивирующий – от 4 до 7 эпизодов за 1 год; 5 эпизодов в год за 2 года; 3 эпизода в год за 3 года;
- хронический – постоянная боль в горле, неприятный запах, пробки, перитонзиллярная эритема, шейный лимфаденит;
- обструктивная гиперплазия небных миндалин.

Обструктивная гиперплазия небных миндалин (рис. 1) может стать причиной следующих симптомов: храпа, ночного удушья, постоянного кашля, дисфагии, синдрома хронической усталости. Поэтому очень важно ориентироваться в причинах этих серьезных симптомов, которые могут привести к значительному снижению качества жизни.

По данным J.Bailey, обструктивная гиперплазия небных миндалин – это самая частая причина тонзиллэктомии в США [10].

Наличие классификации, соответствующей современным требованиям, позволит оториноларингологам определять, с какой формой тонзиллита они имеют дело, хорошо ориентироваться в тактике ведения пациентов, страдающих заболеваниями небных миндалин, а также четко определять показания к хирургическому лечению.

**Клацид® — эффективная антибактериальная терапия инфекций верхних и нижних дыхательных путей<sup>1,2</sup>**

Клацид®

МНН: кларитромицин.

Регистрационный номер: ПН012722/01, ЛС-000681.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл.

**Показания к применению:** инфекции нижнего отдела дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхнего отдела дыхательных путей (такие как фарингит, синусит, отиты); инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, рожистое воспаление). Распространенные и локализованные микробактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium cheloneae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasi*. Кларитромицин показан для ликвидации *H. pylori* и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов; тяжелые нарушения функции печени и/или почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами); порfirия; беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушения функции печени и почек. Применение в период беременности и при лактации: безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. Поэтому, применять кларитромицин во время беременности и в период лактации рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и ребенка.

**Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Готовую суспензию 125 мг/5 мл или 250 мг/5 мл. Порошок для приготовления суспензии: 250 мг/5 мл объем суспензии после встраивания должен составить 60 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 125 мг кларитромицина, в случае лекарственной формы 250 мг/5 мл объем суспензии после встраивания должен составить 100 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 250 мг кларитромицина. Рекомендуемая суточная доза суспензии кларитромицина при немикробактериальных инфекциях у детей составляет 7,5 мг/кг два раза в сутки (максимальная – 500 мг два раза в сутки). Обычная длительность лечения – 5–7 дней в зависимости от возбудителя и якости состояния.

**Побочное действие:** КЛАЦИД суспензия по безопасности сопоставима с таблетками в 250 мг у взрослых. Чаще всего встречаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе диарея, рвота, боль в животе и тошнота.

**Полная информация о побочном действии представлена в инструкции по применению.**

ИМП от 14.02.2012 (Клацид 250 мг/5 мл), 14.02.2012 (Клацид 125 мг/5 мл)

Клацид® СР

МНН: кларитромицин.

Регистрационный номер: П N 015763/01

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

**Показания к применению:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микробактериями; инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к препаратам препарата и другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность – клиренс креатинина менее 30 мл/мин; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами); одновременный прием с следующими препаратами: алпразолам, мидазолам, триазолам, ципразид, ципрофлоксацин, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, хинидин, фибратин, сиденфифил, токролимус, терфенадин, триазолам, винбластин, фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота, колхицин, дигоксин, эвидодрин, ритонавир. **С осторожностью:** нарушение функции печени и почек; непереносимость лактозы, дефицит лактазы; глюкозо-гальтозная мальтоборсигидаза. **С осторожностью:** нарушение функции печени и почек; миастения гравес (возможно усиление симптомов); одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются печенью (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Применение при беременности и лактации: безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не установлена; наступает во время применения препарата, пациенту следует предупредить о возможных рисках для плода. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. В период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы:** таблетки КЛАЦИД® СР нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком. Обычно взрослым назначают внутрь по одной таблетке (500 мг) один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до двух таблеток (1000 мг) один раз в день. Обычная продолжительность лечения 5–14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения в течение 6–14 дней.

**Побочное действие:** диспепсия, тошнота, боли в области живота, рвота, диарея, гастралгия, острый панкреатит, глюкозурия, стоматит, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, обесцвечивание языка и зубов, псевдомембранный энтероколит; повышение активности печеночных ферментов, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха/головные боли; искажение или потеря вкусовых ощущений. **Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по применению.**

**Передозировка:** прием большой дозы кларитромицина может вызывать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. При передозировке следует проводить симптоматическую терапию, включающую промывание желудка, направляемую на поддержание жизненно важных функций организма.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: цизаприд и пимозид; терфенадин и астемизол; эрготамин и дигидроэрготамин; эфавиренз, невирапин, рифамин, рифабутин и рифламин; флуконазол; ритонавир. **Особые указания:** при наличии хронических заболеваний печени с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами, необходимо контролировать протромбиновое время. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 14.02.2012 (Клацид 250 мг/5 мл), 14.02.2012 (Клацид 125 мг/5 мл)

1. Antonio Anzueto, Sandra Norris. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. International Journal of Antimicrobial Agents 24 (2004) 1–17

2. Ранина С.А. Клиническая фармакология и практическое использование кларитромицина. Consilium Medicum; Том 08, №3, 2006

**Рис. 1. Обструктивная гиперплазия небных миндалин.****Клиника:**

- боли в горле;
- затруднение глотания;
- лихорадка;
- лимфаденит у 60% пациентов с острым риносинуситом;
- отсутствие насморка и кашля.

Особенностью клиники является то, что такие симптомы, как боли в горле, затруднение глотания и лихорадка являются непатогномоничными признаками ОТФ и могут беспокоить пациентов даже при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), что чаще встречается в практике. Поэтому стоит обращать внимание на отсутствие насморка и кашля, эти симптомы обычно сопровождают ОРВИ. То есть пациенты с ОТФ, как правило, не жалуются на насморк и кашель. Пациенты с ОРВИ в назначении системной антибиотикотерапии не нуждаются.

**Диагностика**

Кроме оценки клинических данных оториноларингологам доступно провести фарингоскопию. Надо отметить, что данные фарингоскопии также не являются патогномоничными. Можно обнаружить характерные признаки воспаления небных миндалин, воспалительный экссудат в лакунах небных миндалин. Кроме того, размер миндалин может быть увеличен. Но все эти признаки могут и отсутствовать (рис. 2, 3).

Проведение фарингоскопии при подозрении на обструктивную гиперплазию небных миндалин имеет ряд особенностей: фарингоскопию необходимо проводить, когда пациент лежит, без экструзии языка (так как при экструзии языка небные миндалины смещаются и врач недооценивает степень гипертрофии небных миндалин), шпателем необходимо нажимать только на кончик языка или его середину. Для подтверждения диагноза оториноларинголога пациента необходимо направить на полисомнографию, респираторный мониторинг или спливидеоэндоскопию.

Следующей задачей диагностики ОТФ является определение присутствия  $\beta$ -гемолитического стрептококка. Для этого необходимо использовать экспресс-тесты, которые позволяют в течение нескольких минут сделать заключение.

Известно два экспресс-метода:

1. Иммуноферментный анализ антигена – чувствительность метода составляет 79%.
2. Оптический иммуноанализ – чувствительность метода составляет 89%.

Кроме достаточно высокой чувствительности экспресс-методов стоит отметить их низкую стоимость и быстроту получения результата (непосредственно на амбулаторном приеме).

Однако отрицательный результат при проведении экспресс-тестов не исключает диагноза ОТФ. При явной клинической картине ОТФ и отрицательном результате экспресс-теста необходимо провести бактериальное исследование мазка с небных миндалин. Даже получение отрицательного результата при культуральном бактериальном исследовании не позволяет исключить диагноза ОТФ [10]. Так как достоверный результат при проведении этого метода исследования требует соблюдения многих условий (правильность забора, быстрота и способ доставки среды в лабораторию, наличие широкого выбора сред в бактериологической лаборатории, квалификация микробиолога, запрос оториноларинголога и взаимодействие специалистов двух областей) [11]. С другой стороны, врачу необходимо доверять отрицательным результатам лабораторных тестов и при присутствии симптомов ОРВИ применить правильную тактику лечения без применения системной антибиотикотерапии. Очень помогает в работе оториноларинголога применение клинической оценки тонзиллофарингита [9] по шкале Мак-Айзека.

При констатации клинических критериев (лихорадки, кашля, состояния местных лимфоузлов и миндалин) и определении их оценки вытекает алгоритм диагностики ОТФ, который позволяет решить вопрос о назначении системной антимикробной терапии (АМТ); рис. 4.

**Лечение**

При оценке по шкале Мак-Айзека в 3–4 балла или в 2 балла при положительном результате при проведении экспресс-теста на  $\beta$ -гемолитический стрептококк оториноларингологу необходимо назначить пациенту системную антибиотикотерапию. При ее назначении важно придерживаться следующих принципов у иммунокомпетентных взрослых без сложных сопутствующих заболеваний (хронические заболевания легких или болезни сердца) и ревматической лихорадки в анамнезе [12]:

1. Системная антибиотикотерапия не применяется у пациентов во время эпидемий ОРВИ, у которых не обнаружен  $\beta$ -гемолитический стрептококк, который является причинным агентом острого фарингита примерно у 10% взрослых пациентов.

2. Применение антибиотиков у взрослых пациентов с фарингитом приносит пользу только пациентам с инфекцией, ассоциированной с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком. Всем пациентам с фарингитом должны быть рекомендованы соответствующие дозы анальгетиков и жаропонижающих препаратов, а также другая поддерживающая терапия.

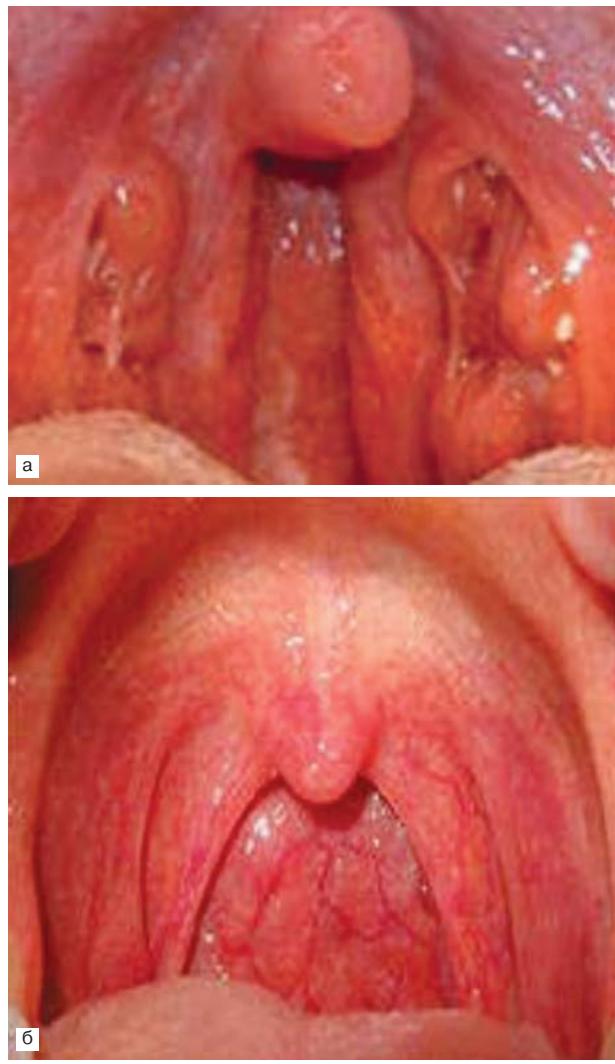
3. При клиническом обследовании взрослых больных с острым фарингитом на наличие 4 критериев Centor: лихорадки, экссудата на миндалинах, отсутствие кашля и увеличенных передних шейных лимфатических узлов (лимфаденита). При присутствии 2 критериев необходимо провести экспресс-тест. При его положительном результате мы должны назначить системный антибиотик. При наличии 3 или 4 критериев возможно назначить системный антибиотик без проведения экспресс-теста.

4. Бактериологическое исследование не рекомендуется для рутинного первичного обследования взрослых больных с острым фарингитом или для подтверждения отрицательных результатов экспресс-тестов на антиген, когда тест-чувствительность превышает 80%. Бактериологическое исследование может быть использовано при вспышках заболевания, ассоциированного с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком, для контроля за развитием и распространением устойчивости к антибиотикам.

Рис. 2. Острый тонзиллит: а – с воспалительным экссудатом в лакунах небных миндалин, гипертрофия 2–3-й степени небных миндалин; б – без воспалительного экссудата в лакунах небных миндалин, гипертрофия 2-й степени небных миндалин.



Рис. 3. Фарингоскопия ОТФ: а – без гипертрофии небных миндалин, с воспалительным экссудатом в их лакунах; б – без гипертрофии небных миндалин, с отсутствием воспалительного экссудата.



5. Предпочтительными антибиотиками для лечения острого фарингита, вызванного  $\beta$ -гемолитическим стрептококком, являются пенициллины или макролиды при повышенной чувствительности к пенициллинам.

### Системная антибиотикотерапия

Препаратами выбора при лечении ОТФ являются пенициллины. Феноксиметилпенициллин во многих рекомендациях включен как препарат первой линии при неосложненном ОТФ [13, 14]. Однако в современных условиях его крайне трудно использовать из-за сниженной комплаентности, которая обусловлена коротким периодом полувыведения, с чем связано его применение 4 раза в сутки. Поэтому оториноларингологи стали пользоваться аминопенициллинами. При рецидивирующем ОТФ взрослому пациенту рекомендовано назначение амоксициллина/claveulanата в дозе 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки, курс лечения 7 дней. Дозировка 1000 мг имеет преимущества перед дозировкой 625 мг не только в снижении кратности приема, но и в меньшем содержании клавулановой кислоты, в этом случае меньше выражен диарейный эффект.

Цефалоспорины обеспечивают достаточное воздействие на  $\beta$ -гемолитический стрептококк для его эрадикации. Но они обладают широким спектром действия, в том числе на нормальную флору ротовой полости и ки-

шечника. Единственный цефалоспорин, который не оказывает влияния на  $\alpha$ -стрептококки ротовой полости – цефтибутен 0,4 г/сут в один прием взрослому.

В некоторых случаях курс пенициллинов оказывается неэффективным. Это может происходить по следующим причинам:

- Инактивация пенициллина  $\beta$ -лактамазами сопутствующих микроорганизмов. Наиболее значимыми среди них являются: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* [15].
- Внутриклеточная локализация  $\beta$ -гемолитического стрептококка. Хотя  $\beta$ -гемолитический стрептококк считается внеклеточным патогеном, некоторые исследования продемонстрировали, что эти микроорганизмы могут проникать внутрь эпителиальных клеток респираторного тракта человеческого организма, где они оказываются защищенными от действия антибиотиков [16].
- Бактерицидное действие пенициллина на сапрофитную микрофлору ротовой полости (прежде всего  $\alpha$ -гемолитические стрептококки) и снижение колонизационной резистентности [17, 18].
- Низкая исполнительность пациентов. Имеются данные, что к 9-му дню стандартной пенициллиновой терапии только 8% пациентов продолжают курс лечения из-за низкой комплаентности [19].

Рис. 4. Алгоритм диагностики ОТФ [6].

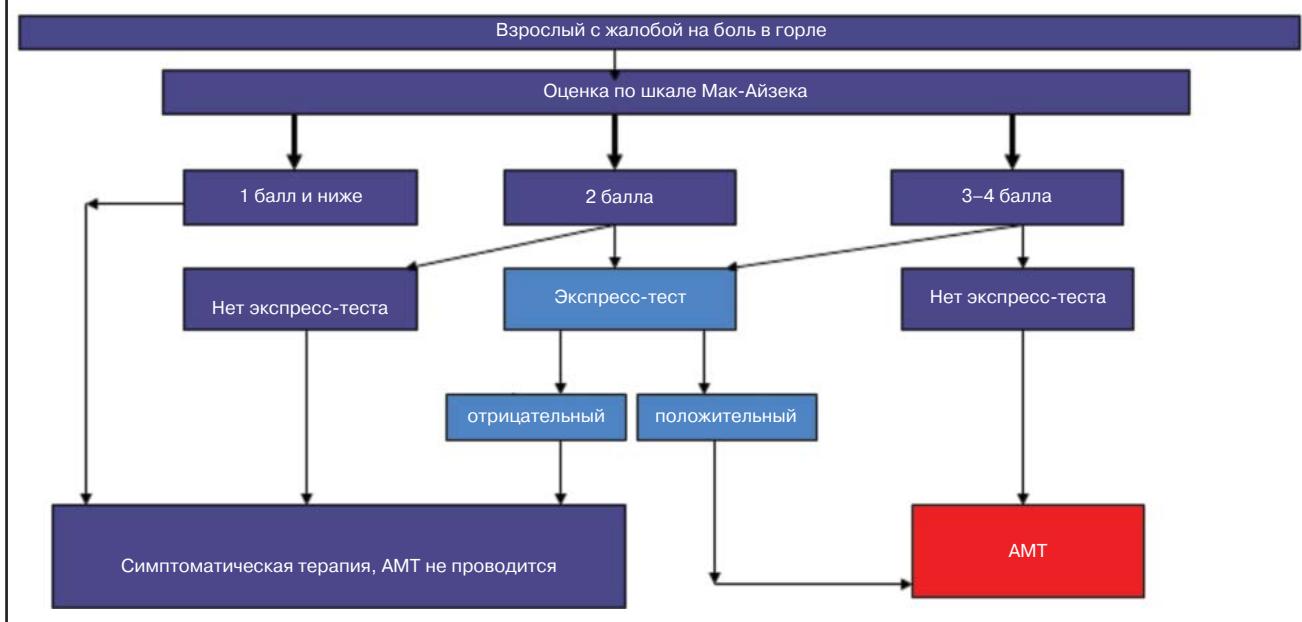


Таблица 3. Макролиды, рекомендованные для лечения ОТФ

Название препарата	Дозировка и курс лечения взрослых пациентов
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки 5 дней
Кларитромицин	1-2 мг 1-2 раза в сутки 5-7 дней
Джозамицин	0,5 г 1 раз в сутки 7 дней
Мидекамицин	400 мг 3 раза в сутки
Спирамицин	6 000 000 МЕ/сут в 2-3 приема

Альтернативой пенициллином могут быть современные макролиды (табл. 3). Что касается устойчивости макролидов к *Streptococcus pyogenes*, то, по данным многоцентрового исследования Пегас (1999–2009 гг.), частота нечувствительных штаммов в целом не превышала 8%. Некоторые представители этой группы, например кларитромицин, предпочтительно использовать для лечения ОТФ [20], тем более, что его фармакодинамическая активность *in vitro* сохраняется на относительно стабильном уровне, а доля нечувствительных штаммов *S. pyogenes* не превышает (по данным 2006–2009 гг.) 4%. Такая низкая резистентность не имеет клинического значения.

### Кларитромицин

β-Гемолитический стрептококк обладает высокой чувствительностью к кларитромицину, который, в свою очередь, устойчив к действию β-лактамаз [21]. Кларитромицин (Клацид®) способен достигать бактерицидных концентраций в миндалинах уже в первые 2–4 ч после его приема [22], что наряду с неантагоктериальными эффектами кларитромицина (противовоспалительным, иммуномодулирующим, секретолитическим) ведет к быстрому регрессу симптомов и улучшению состояния. Форма кларитромицина пролонгированного действия (Клацид® СР) позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что обеспечивает высокую приверженность пациента антибактериальной терапии. Наличие лекарственной формы кларитромицина в виде суспензии позволяет использовать его у детей (расчет дозы проводится с учетом массы тела ребенка). Кларитромицин создает в очаге инфекции концентрации, во много раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию, поэтому, несмотря на резистентность к макролидам, в России успешно используется для лечения ОТФ и является препаратом первого ряда при непереносимости пациентом β-лактамных антибиотиков.

### Средства для местного применения

При назначении местной терапии при ОТФ оториноларингологу приходится столкнуться с большим многообразием препаратов для местного использования и трудным выбором. Необходимо отметить ряд факторов, которые следует учитывать, попытавшись разделить препараты для местной терапии по действующему веществу:

- антисептики;
- антибиотики;
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- иммуностимуляторы.

Оториноларингологу необходимо выбирать препараты местного действия соответственно фарингоскопической картине и другим данным (жалобам и анамнезу). Как монотерапия местные препараты используются только при легкой степени тяжести, особенно те средства, которые содержат только обезболивающие или противовоспалительные средства. При тяжелых инфекциях они используются в качестве адъювантной терапии в сочетании с системной антибиотикотерапией. При выборе препарата следует принимать во внимание [13] токсичность хлоргексидина, возможное раздражающее действие. Необходимо соблюдать осторожность при назначении средств, содержащих НПВП, больным бронхиальной астмой и при непереносимости ацетилсалициловой кислоты, а также помнить о том, что растительные антисептики и эфирные масла противопоказаны пациентам с аллергией.

### Показания к тонзиллэктомии [23]:

1. Три и более случая ОТФ и аденоидита.
2. Гипертрофия небных миндалин, которая является причиной развития неправильного прикуса и лицевых деформаций, подтвержденных ортодонтом.

3. Обструктивная гипертрофия небных миндалин, которая является причиной синдрома обструктивного сонного апноэ, подтвержденного результатами респираторного мониторинга или полисомнографией.

4. Паратонзиллярный абсцесс.

5. Незэффективность лечения  $\beta$ -лактамными антибиотиками рецидивирующего тонзиллофарингита, ассоциированного с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком.

6. Односторонняя гипертрофия небных миндалин.

## Заключение

Патология небных миндалин, как острый, так и хронический тонзиллит требуют внимательного отношения оториноларинголога, применения правильной тактики лечения, что позволяет избежать возникновения грозных осложнений, приводящих пациентов к инвалидности и даже летальному исходу. Необходимо проводить дальнейшие фундаментальные исследования патогенетического механизма воспаления в лимфо-тонзиллярных тканях для составления современной классификации заболеваний небных миндалин, которая будет удовлетворять всем современным требованиям.

## Литература

- Полякова Т.С., Гуров А.В., Поливода А.М. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов. РМЖ.
- Lennon P, Saunders J, Fenton JE. J Laryngol Otol 2013 Jan 7; 1–5. A longer stay for the kissing disease: epidemiology of bacterial tonsillitis and infectious mononucleosis over a 20-year period. Am Acad Pediat, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: Am Acad Ped 2009.
- Erricson BKG et al. Clin Infect Dis 1998; 27: 1428–36.
- Stevens DL. Pediatr Infect Dis J 1994; 13 (6): 561–6.
- Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349: 935–42.
- Штынев КВ, Кречиков ВА. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. Клинич. микробиология и антибактериал. химиотерапия. 2007; 9 (1).
- Гаращенко Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей. Cons. Med. Педиатрия. 2003; 6 (3).
- Преображенский Б.С. Хронический тонзиллит. М, 1964.
- Салдатов И.Б. и др. Руководство по отоларингологии. М, 1997.
- Bailey J. Head and Neck surgery – otolaryngology. 2001.
- Козлов Р.С. Пневмококковая инфекция: современные подходы к профилактике и терапии. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей «Диагностика и лечение в терапевтической клинике. Актуальные вопросы антимикробной химиотерапии»; с. 219–34.
- Cooper RJ et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Ann Emerg Med 2001; 37 (6): 711–9.
- Лопатин А.С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. М, 2011.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М, 2002.
- Brook I, Yocum P, Foote PA. Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977–199. Clin Inf Dis 1995; 21: 171–6.
- Greco R, De Martino L, Donnarumma G et al. Invasion of cultured human cells by *Streptococcus pyogenes*. Res Microbiol 1995; 46: 551–60.
- Brook I. Microbial factors leading to recurrent upper respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis J 1998; 17 (8): Suppl. S62–S67.
- Fujimori I, Kikushima K, Hisamatsu K et al. Interaction between oral alpha – Streptococci and group A Streptococci in patients with tonsillitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 106 (7): 571–5.
- Bergman A, Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth. N Engl J Med 1963; 268: 1334.
- Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС-1.
- Williams JD et al. Comparison of macrolide antibiotics. J Antim Chemother 1993; 31 (Suppl. C): 11–26.
- Ives TJ et al. Research communication in molecular pathology and pharmacology 2001; 110 (3–4): 183–208.
- Myers E et al. Operative Otolaryngology 2008; 1: 171.

## Индекс лекарственных препаратов:

Кларитромицин: Клацид® (Эбботт Лэбораториз ООО)

# Солитарные опухоли легких: возможности этиологической диагностики

Э.М.Ходош

Харьковская медицинская академия последипломного образования;  
Харьковская городская клиническая больница №13

## Определение солитарного образования легких

Исключительную роль в выявлении и дифференциальной диагностике легочных новообразований сохраняют лучевые методы, которые тем не менее не являются этиологическими. В этой связи нет никакого сомнения, что диагностика солитарного (одиночного) образования легких (СОЛ), верифицированного лучевыми методами, остается сложной клинической проблемой, при которой нет еще общепринятого консенсуса. В то же время определение существует и формулируется как «одиночное образование любых размеров, по меньшей мере 2/3 поверхности которого окружено легочной паренхимой». Другими словами, под СОЛ понимается одиночное округлое образование диаметром до 3–4 см с ясным отграничением от окружающей легочной паренхимы, не сопровождающееся увеличенными лимфатическими узлами (лимфаденопатия средостения), ателектазом и плевральным выпотом. Диагностика СОЛ создает

много клинических неопределенностей, так как в их развитии лежат всевозможные патологические процессы. На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) СОЛ представляет собой изолированную тень (узел), локализующуюся в легочной паренхиме (рис. 1).

Обычно СОЛ протекает бессимптомно и обнаруживается на обзорной рентгенограмме или флюорограмме ОГК, выполненных в ходе предоперационной подготовки, профилактических обследований или по иным причинам. Предположительно на 500 рентгенограмм ОГК выявляется 1 случай солитарного образования. Реже СОЛ определяются при рентгенографии в ходе обследования больного по поводу появления легочной симптоматики (например, кровохарканья, кашля) или общих симптомов (слабость, потеря веса) [1].

## Причины

Основные причины возникновения СОЛ – это, прежде всего, опухоли, затем – инфекция и системные заболе-

Рис. 1. Рентгенограмма ОГК, демонстрирующая солитарный легочный узел в верхней доле левого легкого.

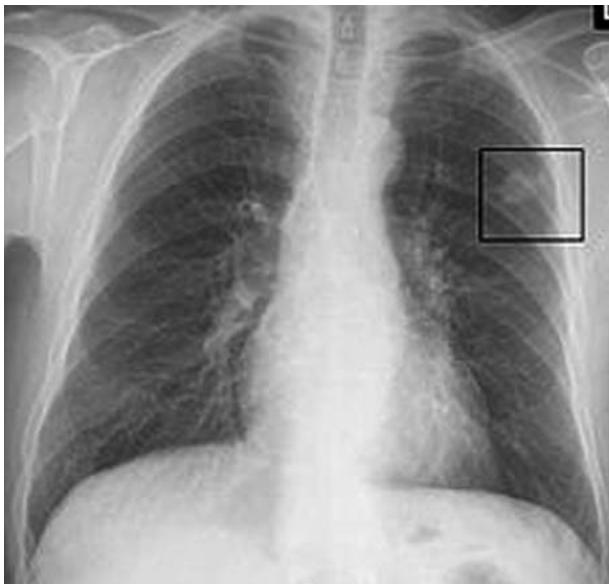
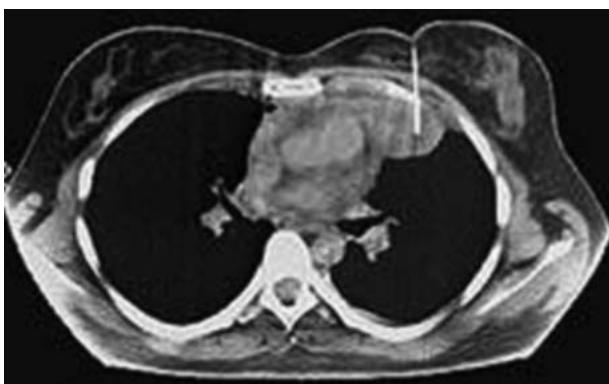


Рис. 2. Тонкоигольная ТТБ периферического объемного образования верхней доли левого легкого под контролем КТ ОГК. Конец иглы определяется в центре опухоли.



вания соединительной ткани. По данным гистологического исследования, 75–85% СОЛ являются доброкачественными опухолями, более 1/2 из них (40% их общего количества) идентифицируются как гранулемы (узелки), которые представляют собой воспаление, возникающее в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток. Утверждать об этом на основе клинико-рентгенологических данных невозможно. Однако причины, формирующие подобные гранулемы, характеризуются, во-первых, инфекциями – гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз и туберкулез.

Что касается *Coccidioides immitis*, то обусловленные им узлы обычны лишь в нескольких географических областях США. В других регионах основным возбудителем служат *Histoplasma capsulatum* или *Micobacterium tuberculosis*. Не вызывает сомнения, что подобная информация имеет анамнестическое значение. Разумеется, знание того, что больной, к примеру, является президентом спелеологического клуба (гистоплазмоз), его брат разводит голубей (криптококкоз), один из товарищей вырос в долине реки Огайо (гистоплазмоз), а другой работает на собачьем кладбище (бластомикоз) или просто предпринял туристическую поездку по долине реки Сан-Хоакин (кокцидиомикоз), представляет собой интересную эпидемиологическую информацию, однако ни в коем случае не избавляет от диагностических мероприятий, направленных на поиск этиологии СОЛ.

К неинфекционным процессам развития СОЛ отно-

сятся саркоидоз, ревматоидный артрит, васкулиты, такие как гранулематоз Вегенера.

Гамартома – еще одна причина СОЛ, ее удельный вес составляет не более 10%. И все-таки из системных заболеваний соединительной ткани к образованию СОЛ чаще всего приводят ревматоидный артрит и гранулематоз Вегенера.

Другие причины СОЛ насчитывают более 100 нозологий, например, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, паразитарные инвазии, артериовенозные аномалии, бронхогенные кисты, инфаркт легкого, эозинофильная гранулема, узловой легочный амилоидоз, внутрилегочные лимфатические узлы при антракосиликозе. Нечасто встречаются бактериальные пневмонии с образованием инфильтрата округлой формы. Пневмония, вызванная *Rhodococcus equi*, может быть представлена одиночными узловыми образованиями с формированием полостей у иммуно-супрессивных больных.

Около 40% СОЛ – злокачественные, причем чаще всего это бронхогенный рак (90%). К первично злокачественным бронхогенным образованиям относятся немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, первичная лимфома легкого; метастатическое поражение из внелегочного первичного очага представлено саркомой Капоши, adenокарциномой из любого первичного очага и аngиосаркомой.

Практически все СОЛ у больных моложе 35 лет являются доброкачественными. Риск возникновения злокачественного СОЛ увеличивается с возрастом. Так, в группе 65-летних более 2/3 СОЛ являются злокачественными.

### Методы морфологической верификации

Безусловно, для этиологической диагностики СОЛ имеют значение размеры солитарного узла, который чаще всего бывает до 4 см в диаметре. Тем не менее определение СОЛ требует ревизии, поскольку мелкие (до 0,8–1 см в диаметре) и несолидные образования со структурой типа матового стекла требуют особого диагностического мышления и подхода при обследовании. В случаях образования более 0,8 см в диаметре имеется высокая вероятность процесса, подлежащего хирургическому лечению. Поэтому прежде всего больному предлагают трансбронхиальную (ТББ) или трансторакальную биопсию (ТТБ). Материал, полученный при ТББ, показывает высокую диагностическую чувствительность, но биопсийный забор из нескольких участков изучаемого образования улучшает результативность диагноза.

Нововведенные системы по визуальному контролю (эндбронхиальный ультразвук) повышают диагностическую значимость бронхоскопического метода, особенно при образованиях до 2 см в диаметре ( $\geq 92\%$ ). Чувствительность трансбронхиального метода при СОЛ невысока по сравнению с ТТБ (88–92%), но при бронхоскопическом подходе отмечается меньшая частота осложнений, а преимущество касается информации относительно стадии болезни (вовлечение дыхательных путей, лимфатических узлов, паренхимы легких). ТББ при СОЛ требует обсуждения как первый диагностический шаг, а ТТБ должна быть выполнена при неудачной ТББ (рис. 2).

### Терминология, формы, размеры и контуры СОЛ

В медицинской литературе и практике существует множество разных понятий и терминов, характеризующих одиночные или множественные, овальные, шаровидные или близкие по форме образования (узлы, уплотнения, тени и т.д.). Как правило, образования обозначаются как одиночные (солитарные) внутрилегочные опухоли, одиночные округлые уплотнения, шаро-

видные образования, изолированные легочные узлы, узел в легком, «молчаливые» круглые легочные образования и др. В то же время синдромы, объединенные общей этиологией и общим взаимообусловленным патогенезом, как правило, отражают дальнейшую стадию развития либо осложнение какого-то заболевания или группы заболеваний, характеризующихся определенным общепатологическим процессом. Поэтому выделение ведущего синдрома и понимание патогенетической обусловленности сочетающихся с ним синдромов значительно ускоряют постановку диагноза. Этому способствует и понимание формы. Так, очаг расценивается как округлое образование, размеры которого не превышают 1,0 см в диаметре. Мелкие очаги имеют размеры 2–4 мм, средние – 4–8 мм, крупные – 8–10 мм. Округлое образование, имеющее размеры 1,0 см и более, названо «фокусом».

Вне всякого сомнения, понятие СОЛ тесно переплетается с понятием «шаровидное образование легкого» (ШОЛ), которое рассматривается как рентгенологический синдром, характеризующийся округлой, неправильно округлой или овальной формой тени, сохраняющейся при многопроекционном рентгенологическом исследовании. Шаровидные или округлые тени подразумевают наличие в легких одиночных или множественных патологических образований или близких к ним форм. Так или иначе, но эти синдромы объединяют идентичные характеристики: форма, число, размеры, интенсивность, положение, контур, состояние окружающей ткани, структура (гомогенность, кальцинаты, распад), а также множество заболеваний, вызвавших их образование, т.е. полиэтиологичность – злокачественные и доброкачественные образования, специфические и неспецифические воспалительные процессы, грибковые поражения, кисты и др. Трудность диагностики в том и заключается, что большому этиологическому разнообразию противостоит маловыраженная, более того, нехарактерная клиническая симптоматика и сравнительно однотипная лучевая картина. В прошлом лишь в 60% случаев правильный диагноз устанавливался только после торакотомии [2, 3].

В то же время число очагов или фокусов может быть солитарным (одиночное), единичным (от 2 до 3) и множественным (более 3).

Формы очага или фокуса описаны следующие: округлые, треугольные, звездчатые, неправильные, полигональные, овальные и кольцевидные.

Различается и степень интенсивности очага и фокуса: высокointенсивная, среднеинтенсивная, низкоинтенсивная и различная, а структура указанных образований подразделяется на однородную и неоднородную (обызвествление, участки просветления и распада).

Характеристика контуров включает 2 признака:

- поверхность: ровная и неровная (волнистая, мелко- или крупнобугристая, полициклическая);
- степень четкости: четкие, не совсем четкие и нечеткие (лучистые, тяжистые). Нечеткие контуры представлены короткими тяжами – «спикулами», уходящими в окружающую легочную ткань. Состояние легочной ткани вокруг очага или фокуса может быть представлено усилением и деформацией легочного рисунка с разнокалиберными очагами отсева. Также в окружающей легочной ткани возможны инфильтративные изменения. В прилежащих органах и тканях могут образоваться инфильтрация, сдавление и деструкция. Прилежащие отделы плевры могут быть подтянуты в сторону узлового образования, утолщаются, могут быть неизмененными.

## Задачи

Перед автором стоит задача – описать те признаки, руководствуясь которыми врач сможет отличить СОЛ друг от друга и прочих патологических процессов в

грудной полости, рентгенологически проявляющихся единичными или множественными образованиями. Речь идет как о диагностике каждого из внутрилегочных (паренхиматозных) образований, так и об их дифференциальной диагностике с некоторыми, в том числе внелегочными, поражениями. В свою очередь, главная цель первичного обследования состоит в выявлении злокачественного новообразования и активной инфекции. Сделать это, основываясь только на клинических и лучевых симптомах, практически невозможно. Тем не менее лучевая диагностика является не только скрининговой, но и ведущей в распознавании СОЛ и множественных образований легких. В этой связи разные диагностические методики должны применяться в определенной последовательности и с различной полнотой в зависимости от особенностей конкретного случая и вплоть до ТББ, ТТБ, компьютерной томографии (КТ) ОГК и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с выявлением нарушения метаболизма в обнаруженных недифференцированных образованиях легочной паренхимы. Помимо КТ и ПЭТ для оценки СОЛ применяются ПЭТ-КТ (одновременное ПЭТ и КТ-сканирование с наложением полученных изображений), магнитно-резонансная томография или однофотонная эмиссионная КТ.

Так или иначе, но благодаря массовому применению КТ ОГК, введению спиральной КТ с мультидетекторными срезами и основанных на КТ скрининговых программ выявление мелких узлов до 1 см в диаметре (субсантиметровые) значительно увеличилось. В результате скрининга легочных карцином было показано, что некальцинированные мелкие узлы найдены у 20–25% асимптомных курильщиков и экс-курильщиков. Клиническая значимость этих мелких поражений оказалась разной. Так, выявление на рентгенограмме ОГК узла более 1 см в диаметре ассоциировалось с высокой вероятностью злокачественного процесса (64–82% при СОЛ > 2 см) [4].

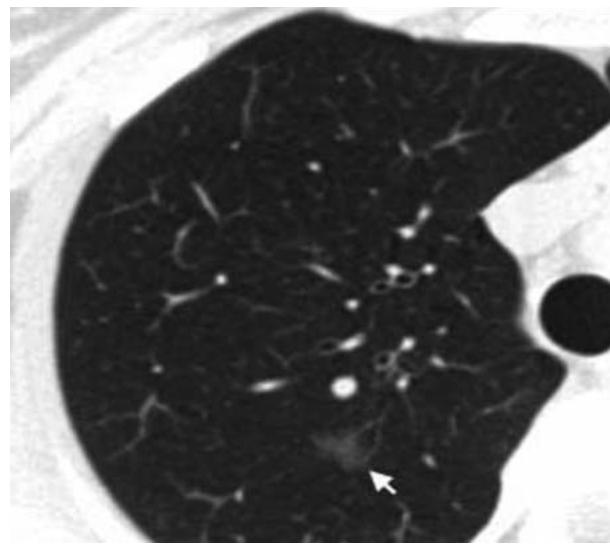
По понятным причинам принято предполагать, что процесс злокачественный, пока не доказано обратное. И вероятность злокачественного процесса увеличивается вместе с размером СОЛ, что представлено в литературе следующим образом: 0,2% при узле менее 3 мм, 0,9% при размере 4–7 мм, 18% при 8–20 мм и ≈80% при узле более 10 мм [5, 6]. Различия в эпидемиологии, клиническом значении и прогнозе для субсантиметровых узлов в сравнении с узлами более 10 мм обусловливают выбор тактики, разделенной на два направления. В этой связи требуются исследования для пересмотра понятия СОЛ, в основе которого заложено клинико-морфологическое и хирургическое различие между мелкими и крупными образованиями (узлами) легких.

## Лучевые и морфологические структуры СОЛ

Благодаря распространению КТ введены некоторые новые морфологические концепции СОЛ. Установлено, что узлы со структурой типа матового стекла (рис. 3) и смешанные с плотным (кальцинированным) компонентом (рис. 4) имеют разное клиническое значение в сравнении с плотными СОЛ. Узлы со структурой типа матового стекла, даже связанные с фокальным фиброзом, геморрагией, воспалением и атипичной аденоатозной гиперплазией, с большей вероятностью говорят о злокачественном процессе (70–100%), чем плотные узлы [7–9]. Однако с такого рода СОЛ встречаются больные и при очаговом туберкулезе легкого, а также инвазивном аспергиллезе [10, 11] (рис. 5).

Так или иначе, гистологическое типирование «матового стекла» чаще подтверждает бронхиолоальвеолярный рак [4], которому в последнее время уделяют все больше внимания, поскольку отмечено увеличение его распространенности и чувствительности к ингибиторам тирозинкиназы, связанной с рецептором эпидермального фактора роста [12].

**Рис. 3.** Преимущества КТ высокого разрешения в визуализации субсегментарных участков повышения плотности легочной ткани по типу матового стекла в верхней доле правого легкого. Этот симптом является неспецифическим, так как отражает разные патологические изменения в легочной ткани на уровне альвеол. Визуализируется при КТ как туманное, матовое снижение прозрачности легочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне.



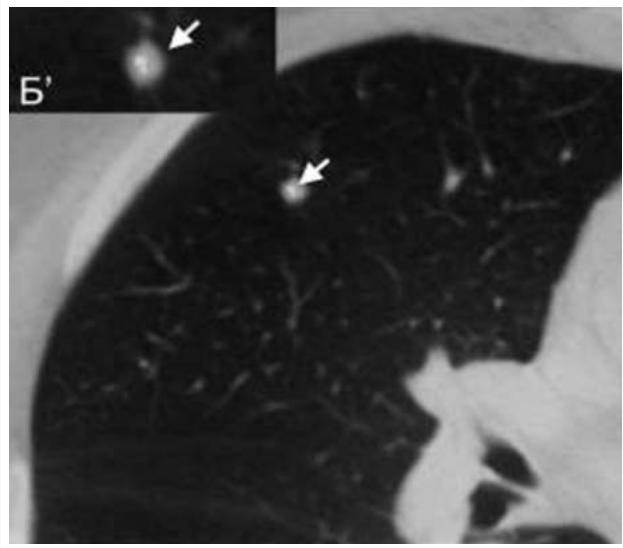
Скорость роста таких узлов может зависеть от плотности, а время удвоения объема в среднем составляет  $813 \pm 375$  дней, т.е. более 3 лет [8]. Этот критерий как фактор может измениться, если СОЛ остается стабильным в продолжение 2 лет, что является классификационным критерием доброкачественности, однако требует тщательного наблюдения при СОЛ типа матового стекла. Из этого напрашивается вывод: высокая вероятность злокачественного процесса при одиночных узлах типа матового стекла обязывает проводить не выжидательную, а более активную диагностическую и терапевтическую тактику.

### Диагностическая тактика

В целом тактика ведения пациентов с солитарным легочным узлом основана на первичной оценке риска (45–70 лет, мужской пол, длительное курение, кашель, кровохарканье, боли в груди, одышка). Если риск злокачественности признан невысоким, планируется динамическое КТ-наблюдение. Частота проведения последующих исследований зависит от установленного риска злокачественности и размеров очага. Если риск злокачественности оценен как высокий, целесообразно хирургическое вмешательство (при отсутствии противопоказаний).

Что касается тактики при субсантиметровых опухолях, то она базируется главным образом на КТ-динамике, так как маловероятна их злокачественность, а диагностическая значимость биопсийных методов незначительна. При образованиях более 8 мм у больных старше 35 лет Fleischner-ассоциация предлагает диагностический алгоритм, разработанный экспертами Американской ассоциации врачей по торакальной медицине (American College of Chest Physicians – ACCP) [11, 13]. К больным высокого риска относятся пациенты с СОЛ и наличием злокачественных факторов. Группу низкого риска составляют пациенты с минимальным или отсутствующим в анамнезе табакокурением или иными факторами риска – пожилой возраст, профессия и др. (тем не менее злостный курильщик Уинстон Черчилль «должен был» заболеть раком легкого, но не заболел, а умер от инсульта в 91 год от роду).

**Рис. 4.** На рентгеновской КТ, выполненной с толщиной слоя 8 мм, в 3-м сегменте правого легкого визуализируется узловое образование диаметром 5 мм (стрелка), плотность образования ближе к плотности матового стекла. На КТ высокого разрешения с толщиной среза 2 мм в данном узловом образовании визуализируется кальцинат, имеющий форму воздушной кукурузы (стрелка). Кальцинат является специфичным признаком доброкачественного образования.



При образованиях менее 4 мм:

- пациенты с низким риском не нуждаются в углубленном обследовании;
- больным с высоким риском или подозрением на злокачественность рекомендуется одно исследование КТ ОГК в 12 мес с последующим контролем лучевых изменений.

Образования более 4 и менее 6 мм:

- при низком риске необходимо КТ-обследование 1 раз в 12 мес;
- больным высокого риска КТ-обследование рекомендуется провести между 18 и 24-м месяцем, если нет динамики, и повторить между 6 и 12-м месяцем.

При узлах более 6 и менее 8 мм:

- с небольшим риском поражения рекомендуется контроль КТ между 6 и 12-м месяцем и между 18 и 24-м месяцем, если нет изменений;
- у больных высокого риска КТ-контроль рекомендован между 3 и 6-м месяцем, а после этого – между 9 и 12-м и на 24-й месяц, если СОЛ стабильна [13].

Эти рекомендации не следует распространять на больных с диагностированной карциномой в анамнезе, при которой высока вероятность злокачественности СОЛ, что требует пристальной оценки [6].

При подозрении на злокачественность очага в ходе динамического КТ-наблюдения производится хирургическое удаление образования (посредством торакотомической или видеоторакоскопической операции) с последующей морфологической верификацией. В ряде случаев возможна морфологическая верификация образования посредством ТББ или ТТБ под контролем КТ. Игольная биопсия позволяет получить лишь клеточный материал для цитологической оценки, не позволяя оценить гистологическое строение ткани. Биопсия может осложниться кровохарканьем (легочным кровотечением) или пневмотораксом, при котором в некоторых случаях (но не во всех) может потребоваться дренирование плевральной полости.

При наличии солитарного узла более 8 мм тактика заключается в следующем анализе действий. СОЛ более 8 мм имеют высокую вероятность злокачественности процесса и составляют  $\approx 80\%$  при образованиях более 20 мм в диаметре. Большинство больных с СОЛ отли-

чают бессимптомное течение, а «находка» раскрывается при проведении рентгенографии ОГК, проведенной по другому поводу. Описаны только два критерия, позволяющие дифференцировать злокачественное образование от доброкачественного. Прежде всего, это отсутствие развития (увеличения) образования во времени, т.е. его стабильность. До недавнего времени существовало мнение, что СОЛ, стабильные в течение двух лет, являются надежным индикатором доброкачественности процесса и дальнейших рекомендаций по наблюдению не требуется [14, 15]. Однако до сих пор этому нет убедительных доказательств [13].

Первый шаг в диагностике СОЛ – рассмотрение архивных рентгенограмм и КТ ОГК. Следующий критерий – структура узла, говорящая о доброкачественности процесса, – наличие обызвествления (диффузного, центрального, пластинчатого или типа кукурузы), а также жировой ткани, что характерно для гамартомы. В то же время эксцентрическое и аморфное обызвествление свидетельствует о злокачественности солитарного узла [6, 13]. Другие патогномоничные критерии, очерчивающие узел или кавитацию, не имеют дифференциальной значимости.

СОЛ или шаровидные образования с зазубренными краями с высокой вероятностью указывают на злокачественность ( $\approx 90\%$ ), несмотря на то, что зазубренность может быть и при доброкачественных процессах, таких как жировая пневмония, организующаяся пневмония, туберкулома и фиброз. Гладкие края, конечно, характерны для доброкачественных образований, хотя около 20% злокачественных процессов могут иметь гладкие очертания [6, 15].

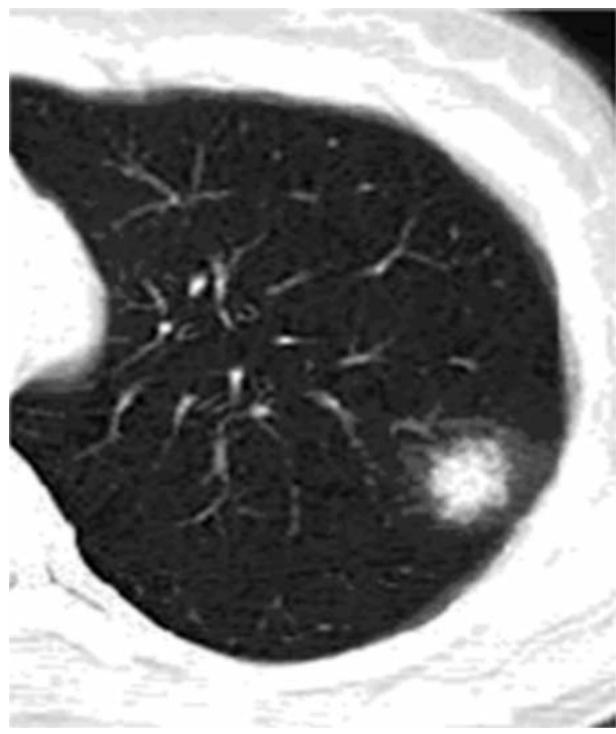
Деструкция при злокачественных СОЛ связана с некрозом, а при доброкачественных процессах полости ассоциируются с гранулемами, абсцессами или инфарктами легких. Толщина стенки – это другой дифференциально-диагностический признак СОЛ. Так, при доброкачественных полостных образованиях стенки обычно сравнительно тонкие (менее 4 мм), в то время как при полостных образованиях с толщиной стенки более 16 мм вероятность злокачественности составляет 84,2% [15]. Должное внимание следует уделять вопросу, существует ли значительное прикрытие (overlap) у этих критерии визуализации, в связи с чем нет общепринятого параметра, лежащего в основе определения СОЛ [17].

### Этиологическая значимость ПЭТ

В последние годы ПЭТ успешно применяется для диагностики СОЛ. Это радионуклидный томографический метод, основанный на учете метаболизма аналога радионуклидной глюкозы (fluoro-2-deoxyd-glucose), которая ускоряет метаболизм глюкозы при злокачественных процессах, что улавливается и аккумулируется радиофармпрепаратором в злокачественных клетках. В свою очередь, позитроны возникают при позитронном  $\beta$ -распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, который вводится в организм перед исследованием.

При среднем риске злокачественности по возможности проводится плановое ПЭТ-исследование. Приблизительно у 95% пациентов со злокачественным новообразованием в легком ПЭТ-картина обнаруживает патологические изменения в легочной ткани, у 78% пациентов с доброкачественным новообразованием ПЭТ патологию не обнаруживает. Таким образом, ПЭТ надежно выявляет злокачественные новообразования в легких, однако в ряде случаев (например, при воспалении, инфекционном процессе) также выявляется патологический очаг. При диаметре образования менее 1 см проведение ПЭТ нецелесообразно в связи с повышенной возможностью ложноотрицательного результата. Злокачественные новообразования обычно имеют высокий метаболизм, что проявляется при ПЭТ высоким потреблением фтордезоксиглюкозы (рис. 6, 7).

Рис. 5. Симптом ореола (Halo sign). Данный радиологический скан был выявлен у больного с инвазивным аспергиллезом (округлая зона снижения пневматизации по типу матового стекла вокруг очага уплотнения легочной ткани).



Особый диагностический вес ПЭТ придают метаанализы. Так, дифференциально-диагностическое значение ПЭТ доброкачественных и злокачественных образований в легких оценивалось крупным метаанализом [4, 12]. Средняя чувствительность злокачественности процесса составила 87% (80–100%). Специфичность оказалась несколько меньше и составила в среднем 83% (40–100%) [4]. ПЭТ с более низкой чувствительностью касалась СОЛ  $< 1$  см, при том, что одно исследование сообщало о 93% чувствительности при злокачественном процессе с 94% отрицательной динамикой у 36 больных с СОЛ  $< 1$  см [13, 19]. В том же исследовании специфичность ПЭТ при мелких узлах составила 77%, а с положительной значимостью – 72%. Ложноположительные результаты при ПЭТ обычно были связаны со случаями бронхиолоальвеолярного рака, карциноида и мукознойadenокарциномы [18]. Ложноположительные результаты также были связаны с инфекциями или гранулематозными заболеваниями, такими как туберкулез, микозы, ревматоидные узлы в паренхиме легких и саркоидозе [14]. Преимущество ПЭТ заключается в возможности распознавания отдаленных метастазов при злокачественной СОЛ [20].

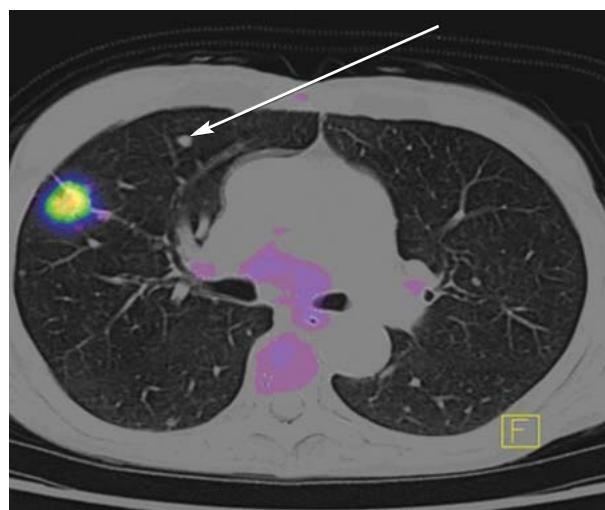
В последней редакции руководства ACCP по диагностике и лечению рака легких ПЭТ является методом оптимального выбора (степень 18) у больных с необъяснимым СОЛ  $> 1$  см при низкой или умеренной клинической вероятности злокачественного процесса, и не вызывает никакого сомнения, что больные с высокой вероятностью бронхокарциномы требуют немедленного направления на хирургическое лечение. Исследование ПЭТ может принести пользу и больным с высокой вероятностью бронхокарциномы как средство для установления предоперационной стадии процесса [6]. Больные с СОЛ и позитивной ПЭТ, все-таки направленные на хирургическое лечение, должны быть проинформированы, что операция, возможно, будет излишня, но обоснована тем фактом, что остается  $\approx 20\%$  вероятности злокачественного процесса [7].

Руководство ACCP по диагностике и лечению бронхокарцином рекомендует немедленную хирургическую

**Рис. 6.** В 5-м сегменте правого легкого определяется СОЛ с размытыми контурами, соединенное «дорожкой» с корнем. В 6-м сегменте справа – субсантиметровое образование (указано стрелкой). Для уточнения диагноза проведена ПЭТ.



**Рис. 7.** Субсантиметровое образование (4-й сегмент) оказалось доброкачественным, а в 6-м сегменте – злокачественным.



резекцию при отсутствии противопоказаний у больных, которые имеют СОЛ с умеренной или высокой клинической вероятностью злокачественного процесса, или когда узел является гиперметаболическим по данным ПЭТ [13]. В клинической практике больные с крупными размерами СОЛ не могут быть оперированы из-за пожилого возраста, тяжелой сопутствующей патологии или дыхательной недостаточности.

В одном исследовании, где участвовали 1432 больных с СОЛ, только 382 (27%) было показано хирургическое лечение, а у 19% имелись противопоказания (возраст, сердечно-сосудистая и легочная патология), в 32% предоперационный риск был высоким, а 4,3% больных отказались от хирургического вмешательства, считая его бесперспективным при данном заболевании [20]. Эти результаты показывают, что в большинстве случаев СОЛ необходим биopsийный материал и его цитогистологическое исследование для выяснения характера процесса.

## Заключение

Итак, ведущими методами для уточнения этиологии (морфологии) СОЛ остаются ТББ, ТТБ и ПЭТ, эффективные в 80% случаев. Применение ТББ повышает верификационный контроль, а проведение более одной биопсии уточняет диагностическую результативность. В то же время исследование бронхиального и бронхоальвеолярного лаважа как самостоятельный метод не является предпочтительным из-за неудовлетворительных цитологических ответов. Рентгеноскопия-/графия по-прежнему наиболее распространенный метод первичного обнаружения СОЛ. Более того, современные лучевые технологии способны регистрировать узлы менее 2 см, что повышает значимость эндоскопических обследований. Проспективные сравнительные исследования полностью подтверждают эти наблюдения. Визуальные системы контроля являются необходимым оборудованием в каждом медицинском центре, оснащенном бронхоскопической стойкой для этиологической диагностики СОЛ. ТББ дает достаточно информации, редко приводит к осложнениям и нечасто требует последующего обсуждения ТТБ. Это особенно относится к больным, имеющим тяжелые нарушения дыхательной функции, при которых высок риск пневмоторакса, а также в случаях предоперационной подготовки. Оба биопсийных метода возможны при наличии группы врачей с участием цитолога (патологоанатома) для немедленной цитологической оценки биоптата, что оптимизирует дальнейшую лечебно-диагностическую тактику.

## Литература

1. Парсонс П.Э., Хеффнер Д.Э. Секреты пульмонологии. М: МЕДпресс-информ, 2004.
2. Гинзбург М.А., Лемберг А.А., Кинощенко Ю.Т. и др. Рентгендиагностика шаровидных образований легких. Методические рекомендации. Харьков, 1978.
3. Виннер М.Г., Шулутко М.Л. Шаровидные образования легких. Свердловск: Среднеуральское Книжное издательство, 1971.
4. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). 2007; 132 (Suppl. 3): 94s–107s.
5. Baldwin DR, Birchall JD, Ganatra RH et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule: clinical management, role of CT and nuclear medicine. Imaging 2004; 16: 22–36.
6. Lee ST, Berlangieri SU, Poon AM et al. Prevalence of occult metastatic disease in patients undergoing 18F-FDG PET for primary diagnosis or staging of lung carcinoma and solitary pulmonary nodules. Intern Med J 2007; 37: 753–9.
7. Gasparini S. Diagnostic management of solitary pulmonary nodule. Eur Respir Mon 2010; 48: 90–108.
8. Hasegawa M, Sone S, Takashima S et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. Br J Radiol 2000; 73: 1252–9.
9. Park CM, Goo JM, Kim TJ et al. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers. 2008; 133: 1402–9.
10. Лынянова З.И. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике туберкулеза легких. Автoref. дис. ... канд. мед. наук. М, 2006.
11. Яцы Г.А. Ранние радиологические признаки инвазивного аспергиллеза. М: ФГБУ МЗ Гематол. науч. центр, 2010.
12. The NCCN 2.2006 Non-Small Cell Lung Cancer Guideline, 2006 National Comprehensive Cancer Network, Inc., NCCN [электронный ресурс]. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
13. Gould MK, Fletcher J, Lammetton MD et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). 2007; 132 (Suppl. 3): 108s–130s.
14. McMahon H, Austin JHM, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005; 237: 395–400.
15. Крутько В.С., Потемко П.И., Ходои Э.М. Пульмонология: внешние симптомы. НТМТ. Харьков, 2011.
16. Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of the cavity wall thickness. AJR Am J Roentgenol 1980; 135: 1269–71.
17. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2005; 43: 459–65.
18. Yankelevitz D, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 325–8.
19. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS et al. The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 1231–6.
20. Gasparini S. Management of the solitary pulmonary nodules. ERS/ACCP Joint Symposium presented at the 2001 ERS Annual Congress in Berlin.

# Избыточная масса тела и инфекция: проблемы выбора антибактериального препарата

Л.И.Дворецкий  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

**Э**пидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте числа людей с избыточной массой тела. В 2007–2008 гг. у 68% жителей США индекс массы тела (ИМТ) превышал 25, что означало наличие избытка массы или ожирения у каждого второго из 3 американцев [1]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2015 г. приблизительно 23 млрд взрослых будут иметь избыточную массу тела, величина которой у 700 млн среди них будет квалифицироваться как ожирение.

Среди разных клинических аспектов ожирения, основными из которых являются метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД), некоторые виды злокачественных опухолей, апноэ во сне [2], наименее изученной проблемой, известной широкому кругу врачей, является ассоциация ожирения с инфекционной патологией. И, хотя в клинической практике была отмечена повышенная склонность к инфекциям у больных, страдающих ожирением, в настоящее время имеется явно недостаточно информации об эпидемиологии внебольничных и внутрибольничных инфекций при ожирении, механизмах повышенной склонности к инфекциям у лиц с избыточной массой тела, а также особенностях клинического течения инфекций и тактике антибактериальной терапии (АБТ) инфекций у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

## Механизмы повышенной склонности к инфекциям у лиц с избыточной массой тела

По современным представлениям, жировая ткань рассматривается не только как скопление массы адипоцитов. Жировая ткань содержит разные популяции клеток, включаяющие макрофаги, лейкоциты, эндотелиальные клетки, фибробласти [3], что обеспечивает ей не только депонирующую функцию, но и разные другие свойства.

Рис. 1. Роль лептина в иммунных реакциях (в модификации) [14].



Существует концепция о жировой ткани как эндокринном органе, продуцирующем около 100 разных по природе свойств и функций цитокинов (адипокинов), включающих лептин, адипонектин, резистин, колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор, активирующий В-клетки, гепсидин и др. Эти адипокины участвуют в широком спектре физиологических и патологических процессов [4–9].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют об участии жировой ткани в процессах воспаления и иммунных реакциях благодаря секреции различных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (адипокинов), в частности лептина и адипонектина.

Наиболее изучено в настоящее время влияние на иммунную систему одного из адипокинов – лептина. Концентрация лептина пропорционально повышается с увеличением массы жировой ткани, а следовательно, и ИМТ [10–12]. Рецепторы лептина экспрессируются на Т- и В-лимфоцитах, что позволяет модулировать иммунные реакции, опосредуемые Т- и В-лимфоцитами [13]. Иммуномодулирующие свойства лептина лежат в основе нарушений в системе гуморального и клеточного иммунитета у лиц с избыточной массой тела и ожирением [14] (рис. 1).

Установлено также, что при ожирении происходит нарушение микробиоценоза кишки с подавлением роста бифидо- и лактобактерий и усиленным размножением условно-патогенных бактерий.

## Респираторные инфекции у лиц с избыточной массой тела

Бронхолегочная патология у лиц с избыточной массой тела и ожирением имеет целый ряд особенностей, приобретающих немаловажное клиническое значение. Следует подчеркнуть, что наличие ожирения является фактором риска развития и особенностей течения таких легочных синдромов и заболеваний, как синдром обструктивного апноэ во сне [15], синдром гиповентиляции, связанный с ожирением [16], бронхиальной астмы [17], хронической обструктивной болезни легких [18], тромбоэмболии легочной артерии [19].

Кроме того, избыточная масса тела и ожирение способствуют развитию СД, гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые также являются факторами риска аспираций и повышенной склонности к респираторным инфекциям (рис. 2).

Риск аспирационной пневмонии у больных с ожирением выше, чем у лиц с нормальной массой тела, особенно в послеоперационном периоде. Это может быть обусловлено увеличением объема желудочного содержимого, снижением показателей pH желудочного сока натощак, повышением внутрибрюшного давления и, как уже было отмечено, высокой частотой гастроэзофагального рефлюкса у лиц с избыточной массой тела [24–26].

В большом популяционном исследовании, охватывающем 26 429 мужчин в возрасте 44–79 лет и 78 062 женщины в возрасте 27–44 лет, продемонстрирована связь между показателями ИМТ и риском развития пневмонии среди женщин, причем прибавка в массе тела на 18 кг и более при дальнейшем наблюдении приво-

дила к двукратному увеличению риска заболевания внебольничной пневмонией по сравнению с лицами, поддерживающими свою стабильную массу тела [27, 28].

У больных с ожирением нередко регистрируется синдром апноэ во сне [15], часто ассоциирующийся с аспирацией [20, 21] и хроническим воспалением верхних и нижних дыхательных путей, где в качестве этиологических агентов заболевания могут выступать *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [22, 23]. Кроме того, изменение микрофлоры ЖКТ с дефицитом бифидо- и лактобактерий приводит к избыточной колонизации грамотрицательными микроорганизмами в верхних отделах ЖКТ, которые могут играть определенную роль в развитии респираторных эпизодов.

Таким образом, развитие респираторных инфекций на фоне ожирения обусловлено различными патогенетическими механизмами и выбор антибактериального препарата (АБП) должен учитывать особенности течения инфекционного процесса у таких пациентов. Нарушение общей и местной противовирусной защиты, связанной с продукцией биологически активных цитокинов (адипокинов), обладающих провоспалительной активностью, в сочетании с измененной микрофлорой может приводить к неудачам в антибиотикотерапии.

## АБТ у больных с ожирением

Несмотря на имеющиеся в настоящее время принятые для клинической практики рекомендации по АБТ инфекций различной локализации, рекомендаций по АБТ у больных с ожирением, базирующихся на специальных исследованиях, недостаточно. Между тем, при АБТ у данной категории пациентов возникает ряд проблем, к которым относятся нарушение фармакокинетики АБП, снижение эффективности, выбор оптимальной дозы АБП, повышенный риск токсичности, развитие антибиотикорезистентности [31, 32].

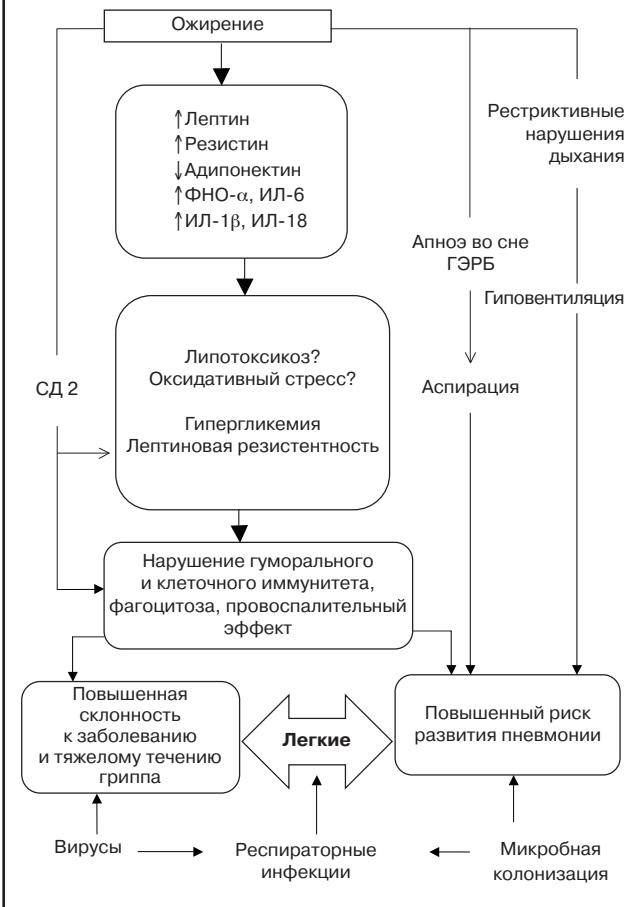
Кроме того, необходимо принять во внимание, что пенициллины, наиболее частые стартовые антибиотики в амбулаторной практике, не охватывают весь спектр возможных возбудителей респираторных эпизодов у пациентов с избыточным весом. Избыточная масса тела может влиять на объем распределения, связывание АБП с белками, его метаболизм и клиренс. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о нарушении у больных с ожирением фармакокинетики некоторых АБП. У больных с ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела, регистрируется повышенный объем распределения для β-лактамов, аминогликозидов, линезолида, ванкомицина [33, 34].

С учетом этого больным с наличием инфекции на фоне избыточной массы тела рекомендуется увеличение дозы АБП данных групп с целью достижения необходимой терапевтической концентрации антибиотика в очаге инфекции [35–38].

Рекомендации использовать некоторые АБП в более высоких дозах у лиц с избыточной массой тела с целью достижения оптимальной концентрации могут основываться и на данных о наличии почечной гиперфильтрации у больных с ожирением [39], аналогичной при ранних стадиях диабетической нефропатии, что дает основание предполагать увеличение клиренса АБП у этих пациентов. Однако эти рекомендации не являются общепринятыми и при этом, к тому же, нельзя игнорировать возможность передозировки АБП с развитием нежелательных эффектов [40].

При дозировке АБП у больных с ожирением представляется важным различать также гидрофильные и липофильные антибиотики, поскольку тканевое распределение зависит при прочих равных условиях от гидрофильности и липофильности АБП. Гидрофильные АБП (β-лактамы, карбапенемы, аминогликозиды, гликопептиды) плохо растворяются в жировой ткани и могут

Рис. 2. Патогенетические связи между ожирением и респираторными инфекциями (в модификации) [29].

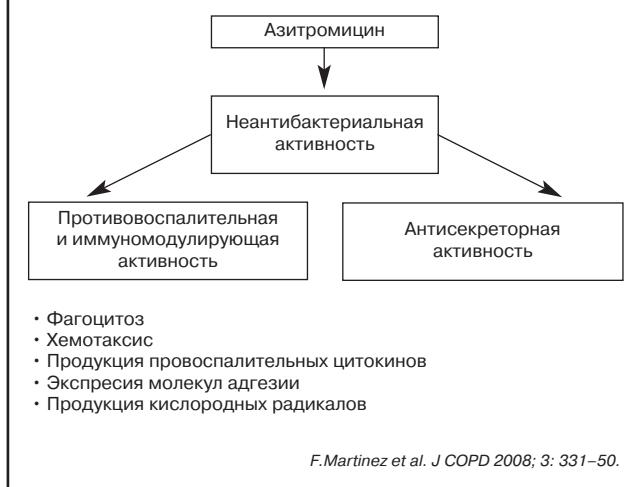


иметь больший объем распределения у больных с ожирением. Поскольку объем плазмы прямо коррелирует с массой тела [41], сывороточная концентрация гидрофильных АБП у лиц с избыточным весом снижается. Что касается липофильных АБП (макролиды, фторхинолоны, тетрациклины, линкозамины), то их фармакокинетика в меньшей степени зависит от объема распределения АБП [42], что уже имеет определенные преимущества у лиц с избыточной массой тела. При выборе конкретного препарата необходимо также учитывать дополнительные параметры, такие как связывание с белками, жировой и мышечной тканью, кровотоком в жировой ткани и ее метаболизмом. В этой связи обращает на себя внимание использование АБП группы макролидов как одной наиболее широко применяемой группы АБП в условиях амбулаторной практики.

Обоснованность использования макролидов у данной категории пациентов определяется не только тканевой направленностью и высокой липофильностью, но и антибактериальной активностью против ключевых микроорганизмов у данной категории пациентов. Хорошая переносимость, безопасность и удобный режим дозирования обеспечивают высокую комплаентность пациентов.

При рассмотрении конкретных макролидных препаратов следует отметить, что определенными преимуществами обладает оригинальный азитромицин – Сумамед. Несмотря на то, что антибактериальное действие у всех макролидов одинаковое и является бактериостатическим, азитромицин за счет создания высоких концентраций в тканях проявляет в отношении целого ряда возбудителей бактерицидный эффект [43] и демонстрирует значительно более высокую активность по сравнению с другими макролидами [44] в отношении грамотрицательных микроорганизмов, вы-

Рис. 3. Неантибактериальные эффекты азитромицина.



зывающих респираторные инфекции *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), *Moraxella catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

К преимуществам фармакокинетики азитромицина относится низкий уровень связывания с белками плазмы (7–51%), что позволяет препарату быстрее перемещаться из сосудистого русла в ткани. Высокая липофильность азитромицина также способствует его хорошему проникновению в ткани и накоплению в них. Все это ведет к тому, что концентрации азитромицина в тканях в десятки и сотни раз превышают сывороточные и поддерживаются на высоком уровне в течение 5–7 дней после его отмены. Азитромицин хорошо проникает внутрь клеток (включая эпителиоциты, макрофаги, фибробласты и др.) и создает длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, в 1 тыс. раз превышающие концентрацию в крови. Наибольшее накопление отмечается в фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагов). Фагоциты, насыщенные азитромицином, транспортируют препарат в очаг инфекционного воспаления за счет миграции под влиянием секретируемых бактериями хемотаксических факторов, создавая в нем концентрацию антибиотика выше, чем в здоровых тканях, причем степень концентрации коррелирует с выраженной воспалительной отека. Высвобождение из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов происходит в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов. Такая направленная доставка антибиотика позволяет создавать максимальные концентрации в очагах инфекции и минимальные – в здоровых тканях.

Важное клиническое значение могут иметь дополнительные неантибактериальные эффекты азитромицина – противовоспалительный, иммуномодулирующий, секреторитический [45] (рис. 3).

Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие азитромицина реализуется последовательно в 2 фазы. В I фазу происходит повышение продукции супероксида нейтрофилами и стимуляция их дегрануляции. Стимулируется секреция интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и повышается активность Т-киллеров (в частности, установлено усиление киллинга хламидий). После ликвидации патогена начинается II фаза, в которой происходит ускорение апоптоза нейтрофилов, ингибируется продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), снижается образование высокоактивных соединений кислорода (NO) и медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, что способствует пре-

кращению воспалительной реакции. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях азитромицина и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов [46, 47]. Противовоспалительный эффект азитромицина успешно используется у пациентов с муковисцидозом, не отвечающих на стандартную терапию [48]. Помимо этого, азитромицин усиливает мукокилиарный клиренс, снижает секрецию слизи бокаловидными клетками, уменьшает выраженность бронхиальной обструкции, а также адгезию бактерий к слизистой оболочке дыхательных путей [49]. В клинических исследованиях эффективности азитромицина при респираторных инфекциях, в том числе вызванных *H. influenzae*, были получены данные о клинической эффективности и эрадикации возбудителя при инфекциях нижних дыхательных путей и острых бактериальных риносинуситах [50, 51].

Таким образом, инфекции разной локализации, прежде всего респираторного тракта, у лиц с избыточной массой тела и ожирением являются актуальной проблемой клинической медицины и здравоохранения в целом. Это обусловлено продолжающимся ростом в популяции числа лиц с избыточной массой тела, патогенетической ролью многих адипокинов в реализации системных и местных воспалительных процессов, модуляции иммунного ответа, клинико-патогенетическими особенностями легочной патологии у больных с ожирением, а также особенностями тактики АБТ. Назначение АБП, формирующих максимальные концентрации в очаге инфекции, активных против ключевых респираторных патогенов, а также обладающих широким спектром неантимикробных эффектов, приобретает важное значение в лечении пациентов с избыточной массой тела. И к таким препаратам, безусловно, необходимо отнести Сумамед (азитромицин).

#### Литература

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010; 303: 235–4.
2. Murugan AT. Obesity and respiratory diseases. *Chronic Respiratory Disease* November 2008; 5 (4): 233–42.
3. Falagas ME, Kompoliti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 438–46.
4. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313–25.
5. Trayburn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1078–81.
6. Trayburn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–55.
7. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 753–68.
8. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 241–50.
9. Juge-Aubry CE, Henrictot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547–66.
10. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537–56.
11. Morrison CD. Leptin resistance and the response to positive energy balance. *Physiol Behav* 2008; 94: 660–3.
12. Otero M, Lago R, Lago F et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579: 295–301.
13. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med* 2010; 235 (12): 1412–24.
14. Lamas O, Martí A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 3): S42–45.
15. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 669–75.

16. Murugan AT. *Obesity and respiratory diseases. Chronic Respiratory Disease* 2008; 5 (4): 233–42.
17. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A et al. *The Relation of Body Mass Index to Asthma, Chronic Bronchitis, and Emphysema* *Chest* 2002; 122 (4): 1256–63. <http://thorax.bmjjournals.org/content/63/7/649.full-aff-1>
18. McClean KM, Kee F. <http://thorax.bmjjournals.org/content/63/7/649.full-aff-1> F, Young IS, Elborn JS. <http://thorax.bmjjournals.org/content/63/7/649.full-aff-3> *Obesity and the lung: 1 Epidemiology* *Thorax* 2008; 63: 649–54.
19. Beuther DA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (7): 661–6.
20. Koenig SM. *Pulmonary complications of obesity*. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249–79.
21. Beal M, Chesson A, Garcia T et al. *A pilot study of quantitative aspiration in patients with symptoms of obstructive sleep apnea: comparison to a historic control group*. *Laryngoscope* 2004; 114: 965–8.
22. Rubinstein I. *Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea*. *Laryngoscope* 1995; 105: 175–7.
23. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P et al. *Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome*. *Respir Med* 2004; 98: 25–8.
24. Vaughan RW, Conahan TJ 3rd. *Part I: cardiopulmonary consequences of morbid obesity*. *Life Sci* 1980; 26: 2119–27.
25. Vaughan RW, Bauer S, Wise L. *Volume and pH of gastric juice in obese patients*. *Anesthesiology* 1975; 43: 686–9.
26. Marik P, Varon J. *The obese patient in the ICU*. *Chest* 1998; 113: 492–8.
27. Baik I, Curban GC, Rimm EB et al. *A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community acquired pneumonia in US men and women*. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3082–8.
28. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E et al. *Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland*. *Public Health* 1998; 112: 189–95.
29. Mancuso P. *Obesity and respiratory infections: Does excess adiposity weigh down host defense?* *Pulm Pharmacol Ther* 2012 May 24 [Epub ahead of print].
31. Geerlings SE et al. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26 (3–4): 259–65.
32. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. *Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults*. *Lancet* 2010; 375: 248–51.
33. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. *Vancomycin dosing in morbidly obese patients*. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 621–5.
34. Green B, Duffull SB. *What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?* *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 119–33.
35. Bearden DT, Rodvold KA. *Dosage adjustments for antibiotics in obese patients: applying clinical pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 415–26.
36. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis*. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 427–32.
37. Lamas O, Martí A, Martínez JA. *Obesity and immunocompetence*. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 3): S42–45.
38. Mathison CJ. *Skin and wound care challenges in the hospitalized morbidly obese patient*. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003; 30: 78–83.
39. Bosma RJ, Krikken JA, Homan van der Heide JJ et al. *Obesity and renal hemodynamics*. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 184–202.
40. Pat MP, Bearden DT. *Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients*. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1081–91.
41. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J et al. *Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: expert panel on radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology*. *Br J Haematol* 1995; 89: 748–56.
42. Blouin RA, Warren GW. *Pharmacokinetic considerations in obesity*. *J Pharm Sci* 1999; 88: 1–7.
43. Смрачунский Л.С., Козлов С.Н. *Макролиды в современной клинической практике*. Смоленск: Русич, 1998.
44. Bauernfeind A. *In vitro activity of diritrimycin in comparison with other new and established macrolides*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl.): 39–49.
45. Zarogoulidis P, Papapanas N, Kiourmis I et al. *Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases*. *Eur J Clin Pharmacol* Epub 2011; 22.
46. Cazzola M, Blasi F, Ewig S. *Antibiotics and the Lung*. European Respiratory Monograph 2004; 9: 28.
47. Tamaoki J. *The effects of macrolides on inflammatory cells*. *Chest* 2004; 125 (Suppl.): 41–51.
48. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. *Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial*. *Lancet* 2002; 360: 978–84.
49. Amsden GW. *Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55 (1): 10–21.
50. Panpanich R et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD00195.
51. Murray JJ et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133 (2): 194–200.

**Индекс лекарственных препаратов:**  
**Азитромицин: Сумамед® (Тева)**

## Кашель: подходы к диагностике и лечению

А.А.Зайцев

ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко Министерства обороны РФ, Москва

**И**звестно, что кашель – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе [1]. По мнению британских врачей, острый кашель, сопровождающий течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн обращаются за медицинской помощью [2]. По данным эпидемиологических исследований, жалобы на постоянный кашель предъявляют до 18% населения США, 16% – Англии, 11% – Швеции, 11,9% – Италии и согласно результатам пилотного проекта – 14,8% среди взрослого населения Рязанской области РФ [3–7]. Если учесть, что в России каждый год регистрируется 27,3–41,2 млн случаев респираторных инфекций [8], то стоит предположить, что порядка 1/2 из данной группы обращаются за медицинской помощью именно с жалобами на кашель. А учитывая пациентов с хронической патологией бронхоле-

гочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ/хронический бронхит – ХБ, бронхиальная астма – БА), становится очевидным, что данное патологическое состояние занимает одно из ведущих мест в клинической практике.

По характеру кашля выделяют непродуктивный, или сухой, кашель и продуктивный, т.е. с выделением/экспекторацией мокроты. Сухой кашель, как правило, – ирритативный кашель, в его основе лежит поражение верхних дыхательных путей (ОРВИ) либо сдавление главных бронхов увеличенными лимфоузлами, попаданием инородных тел, интерстициальными заболеваниями легких. Нередко сухой кашель наблюдается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), при применении некоторых лекарственных препаратов. Продуктивный кашель чаще всего обусловлен поражением нижних отделов дыхательных путей (ХБ, брон-

Таблица 1. Основные причины кашля у взрослых [2, 12, 17]

Характеристика кашля	Причина
<b>Острый кашель менее 3 нед</b>	
Непродуктивный (сухой)	ОРВИ
	Заболевания ЛОР-органов
	ТЭЛА
	Сердечная астма
	Аспирация инородного тела
	Обострение БА
	Вдыхание раздражающих аэраполлютантов
После инвазивных манипуляций (фибрбронхоскопия, ларингоскопия и пр.)	
Продуктивный	Пневмония
	Острый бронхит
	Обострение ХОБЛ/ХБ
<b>Подострый кашель от 3 до 8 нед</b>	
Непродуктивный (сухой)	Кашель после перенесенной инфекции (трахеобронхиальная дискинезия)
	Коклюш
	Заболевания ЛОР-органов
	Плевриты
Продуктивный	Дебют хронических заболеваний легких
<b>Хронический кашель более 8 нед</b>	
Непродуктивный (сухой)	БА
	Заболевания ЛОР-органов
	Интерстициальные заболевания легких
	Заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, перикардит)
	Заболевания ЖКТ (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы)
	Невротический (психогенный) кашель
	Объемные процессы в средостении
	Саркоидоз
	Заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная склеродермия)
	Прием лекарственных препаратов (чаще ИАПФ, реже амиодарона)
Продуктивный	Кашель курильщика
	ХОБЛ
	Бронхэкстазы
	Муковисцидоз
	Новообразования дыхательных путей и легких
	Абсцесс легкого
	Туберкулез легких

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

хоэкстазы, пневмония, БА, абсцесс легкого, рак легкого) [2]. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, риниты). В то же время продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т.е. по ряду причин не выполняющим свою дренажную функцию. В их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты (например, у больных БА), выраженная бронхиальная обструкция и пр.

По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности кашлевого акта – эпизодический кратковременный или присту-

пообразный и постоянный кашель. Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность (табл. 1) [2, 9–11]. По этому показателю кашель классифицируется на:

- острый – до 3 нед;
- подострый (постинфекционный) – от 3 до 8 нед;
- хронический – более 8 нед.

Так, острый кашель, как правило, обусловлен острыми вирусными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, наблюдается при пневмонии, обострениях БА, ХОБЛ [2, 12]. При подостром кашле длительностью от 3 до 8 нед нередкой причиной является развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие пе-

ренесенной вирусной или микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*), хламидийной (*Chlamydophila pneumoniae*) инфекции. Нередкой, часто недооцененной причиной подострого кашля у взрослых является течение коклюша [13]. Длительный (>8 нед) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхэкститической болезни, новообразованиях дыхательных путей и легких, абсцессе легкого. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), болезнями сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность) [11–17]. Нередко кашель связан с приемом ингибиторов аngiotenzinпревращающего фермента (ИАПФ).

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика кашля помимо длительности симптома предполагает тщательный анализ клинических особенностей кашлевого акта. Например, приступообразный «лающий» кашель характерен для инфекции, вызванной *Bordatella pertussis* (коклюш) [13]. Грубый, низкотембранный кашель, усиливающийся в ночное время в положении лежа, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии (экспираторный стеноз трахеи). Приступообразный кашель, который провоцируется холодным воздухом, резкими запахами, является нередким симптомом БА, малопродуктивный утренний кашель характерен для ХБ курильщика. Не менее важны анамнестические указания на взаимосвязь с перенесенной инфекцией, началом приема лекарственных препаратов (прием ИАПФ).

### Дополнительные исследования

С целью уточнения причин кашля должны быть привлечены как лабораторные (анализ мокроты общеклинический, бактериологический и пр.), так и инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки, по показаниям компьютерная томография высокого разрешения, рентгенография трахеи, рентгенологические исследования пазух носа, спирометрия, эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия и пр.) [2].

### Терапия

Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, т.е. направленным на устранение причины кашля. Например, эффективная антибактериальная терапия пневмонии, обострения ХОБЛ/ХБ, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют два основных метода – фармакологический и немедикаментозный. В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств.

### Отказ от курения

В числе немедикаментозных методов стоит упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости – гидратация у больных ОРВИ, обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов.

В отношении лечения никотиновой зависимости стоит упомянуть никотинозаместительную терапию (никотинсодержащая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотинсодержащие леденцы, назальный спрей, пластырь) и применение бупропиона и варениклина. Заместительная терапия никотинсодержащими средствами облегчает больному первый период прекращения курения и способствует впоследствии полному отказу от этой пагубной привычки. Наиболее эффективным методом терапии никотиновой зависимости в настоящее время является применение варе-

никлина [18]. Варениклин – агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, обладающий высокой аффинностью и селективностью к  $\alpha 4\beta 2$ -подтипу данных рецепторов. Обладая большим сродством к рецепторам по сравнению с никотином, варениклин блокирует для него возможность соединения с рецепторами, проявляя таким образом свойства антагониста. При курении на фоне приема варениклина уровень дофамина дополнительно не повышается, что не приводит к получению удовольствия, и потребность в курении снижается.

### Медикаментозная терапия

Рациональная фармакотерапия кашля предполагает в первую очередь установление диагноза заболевания, анализ особенностей кашля [экспекторация мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета (БС) – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.]; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр.

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента, нарушающего сон, дневную активность [19]. Например, у больных с новообразованиями дыхательных путей, при сухом непереносимом ночном кашле у больных с коклюшем, трахеобронхиальной дискинезией. К наиболее известным противокашлевым средствам относят кодеин. Действие препарата основано на взаимодействии с  $\mu$ -опиатными рецепторами и подавлении функции кашлевого центра продолговатого мозга. Он обладает противокашлевым, обезболивающим и успокаивающим эффектом. Стоит упомянуть его побочное действие, связанное с развитием «высушивания» дыхательных путей. При регулярном применении кодеина наблюдается явление привыкания. С 1 июня 2012 г. кодеинсодержащие препараты отпускаются в Российской Федерации только по рецепту. В отличие от кодеина дексстрометорфан не оказывает обезболивающего или успокаивающего эффекта, при его применении, как правило, не наблюдается таких побочных эффектов, как угнетение дыхательного центра, сухость во рту, угнетение функции реснитчатого эпителия бронхов [19]. Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия (бутамират, глауцин) также подавляют кашлевой рефлекс за счет угнетения кашлевого центра, но не оказывают влияния на дыхательный центр. Оказывают противокашлевое, отхаркивающее, умеренное бронходилатирующее, противовоспалительное действие. Противокашлевые препараты периферического действия (преноксдиазин, леводропропизин) блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания. Их противокашлевое действие существенно ниже, чем при применении препаратов центрального действия. Важным моментом является тот факт, что одновременное использование противокашлевых и мукоактивных препаратов не рекомендовано.

### Мукоактивные средства

При продуктивном кашле рекомендовано применение мукоактивных препаратов [20]. Все мукоактивные лекарственные средства подразделяются на три основные группы:

- Муколитики – препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость и эластичность) БС.
- Мукокинетики – препараты, ускоряющие транспорт секрета.
- Мукорегуляторы – лекарственные средства, изменяющие биохимический состав и продукцию БС.

Таблица 2. Классификация мукоактивных препаратов [20]

Прямое действие	Препараты, разрушающие полимеры слизи	Тиолы	Цистеин, N-ацетилцистеин, месна
		Ферменты	Трипсин, $\alpha$ -химотрипсин, стрептодорназа, дорназа альфа
		Другие агенты	Аскорбиновая кислота, гипертонический раствор, неорганические иодиды
Непрямое действие	Препараты, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи		S-карбоксиметилцистеин, собрерол
	Препараты, изменяющие адгезию гелеобразного слоя		Бромгексин, амброксол, бикарбонат натрия
	Препараты, влияющие на золевый слой и гидратацию		Вода, соли натрия, соли калия
	Летучие вещества и бальзамы		Пинены, терпены
	Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс (рвотные)		Хлорид аммония, цитрат натрия, гвайфеназин, ипекакуана
	Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез, реснитчатых клеток		$\beta_2$ -Агонисты, антихолинергические препараты, глюокортикоиды, антигистаминные средства, антилейкотриены
	Другие препараты		Антибиотики, диуретики

По действию на БС и мукоцилиарный клиренс (МЦК) принято выделять две группы препаратов – прямого и непрямого действия (табл. 2).

### Муколитические препараты прямого действия

Муколитическое действие ацетилцистеина основывается на наличии в его молекуле сульфогидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Ацетилцистеин также способствует эвакуации секрета, активизирует движение реснитчатого эпителия и обладает антиоксидантным эффектом. Ацетилцистеин может использоваться перорально, ингаляционно, интрантракраниально, внутривенно, внутримышечно. При длительном приеме ацетилцистеина следует учитывать, что в этом случае может снижаться продукция лизоцима и секреторного иммуноглобулина А. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с бронхобструктивным синдромом.

Клинические возможности ферментных средств ограничиваются в настоящее время использованием препарата дорназа альфа [19]. Он способен расщеплять внеклеточную ДНК, содержащуюся в вязком БС у больных муковисцидозом. Применение препарата у данной категории больных сопровождается уменьшением вязкости мокроты, снижением риска развития инфекционных осложнений. Дорназа альфа также используется у пациентов с бронхэктомиями. Доступен в форме для ингаляционного применения.

### Муколитические препараты непрямого действия

S-карбоцистеин (карбоцистеин) обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, что приводит к нормализации соотношения кислых и нейтральных сиаломукопилюнов БС (восстановление вязкости и эластичности слизи). Препарата способен активировать регенерацию слизистой оболочки бронхов, восстанавливает ее структуру, уменьшает количество бокаловидных клеток и снижает количество вырабатываемой слизи. Применение карбоцистеина сопровождается восстановлением секреции иммуноглобулина А, количества сульфогидрильных групп, улучшается МЦК за счет потенцирования деятельности реснитчатых клеток. Действие карбоци-

стеина распространяется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути), в полости среднего уха, имеющих сходное строение эпителия и наличие реснитчатых клеток. Препарата выпускается только в формах для перорального применения (таблетки, капсулы, сироп).

Бромгексин метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – амброксола, который способен оказывать муколитическое и отхаркивающее действие. Препарата повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Бромгексин восстанавливает МЦК за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта. Отличительной особенностью бромгексина является его небольшое самостоятельное противокашлевое действие.

Амброксола гидрохлорид – активный метаболит бромгексина, обеспечивающий более выраженный муколитический эффект при отсутствии противокашлевого действия. Препарата стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения химизма мукополисахаридов мокроты, улучшает мукоцилиарный транспорт путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [7, 19–21]. Способность амброксола повышать синтез, секрецию сурфактанта и блокировать его распад выше, чем у бромгексина.

### Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс

Препараты представлены средствами, оказывающими прямое мукокинетическое действие: настой корня алтея, листа мать-и-мачехи, йодид калия, бромиды натрия и калия, терпингидрат, мукалтин, и рефлекторного действия: настой травы термопсиса, отвары корней иссопа, девясила [19]. Стоит отметить, что в дозах, оказывающих эффективный мукокинетический эффект, данные средства способны вызывать ряд нежелательных явлений (тошнота, рвота), что ограничивает их применение. Наиболее широкое клиническое распространение среди препаратов данной группы получил гвайфенезин, оказывающий как муколитический, так и мукокинетический эффект. Препарата входит в состав комбинированных средств.

**β<sub>2</sub>-Симпатомиметики**

Известно, что β<sub>2</sub>-симпатомиметики (фенотерол, сальбутамол и др.) способны увеличивать МЦК, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактана. Теофилин и антихолинергические препараты за счет противовоспалительного и противоотечного действия на слизистую трахеобронхиального дерева облегчают отхождение мокроты. В связи с этим в определенных клинических ситуациях (например, у пациентов с острым бронхитом, обострением ХОБЛ) терапия β<sub>2</sub>-агонистами вкупе с муколитическими препаратами является наиболее целесообразной.

**Литература**

1. Morice A. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 253–9.
2. Morice A, McGarvey L, Pavord I et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61: 1–24.
3. Barbee R, Halonen M, Kaltenborn W et al. A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. *Chest* 1991; 99: 20–6.
4. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir Med* 1992; 86: 143–9.
5. Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4: 257–66.
6. Cerveri I, Accordini S, Corsico A et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003; 22 (3): 413–7.
7. Чучалин АГ, Амбросимов ВН. Кашель. М: Эхо, 2012.
8. По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Available at: <http://wwwfcgsenru/>
9. Curley F, Irwin R, Pratter M et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305–11.
10. Ojoo J, Everett C, Mulrennan S et al. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. *Cough* 2013; 9 (1): 2.
11. McCrory D, Coeytaux R, Yancy W et al. Assessment and Management of Chronic Cough [Internet]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23367526>
12. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ. Дифференциальный диагноз. Кашель. *Cons. Med.* 2004; 6 (10). Доступно на: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicu/article/12781>
13. Frumkin K. Pertussis and Persistent Cough: Practical, Clinical and Epidemiologic Issues. *J Emerg Med* 2012; (12). 10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287746>
14. Sundar K, Daly E. Chronic cough and OSA: a new association? *J Clin Sleep Med* 2011; 15; 7 (6): 669–77.
15. Dicpinigaitis P. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (1): 116–24.
16. Бунатян НД, Утемисев ДБ, Свириденко АВ. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *Рус. мед. журн.* 2010; 18: 1145–50. [http://www.rmj.ru/articles\\_7230.htm](http://www.rmj.ru/articles_7230.htm)
17. Дворецкий ЛИ. Кашель: дифференциальный диагноз. *Cons. Med.* 2006; 8 (3): 5–8.
18. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org>
19. Оковитый СВ, Анисимова НА. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *Рус. мед. журн.* 2011; 23: 1150–58.
20. Клячкина ИЛ. Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле. *Cons. Med. Пульмонология*. 2007; 9 (1). <http://consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/ru/ru/article/9569>
21. Шмелева НМ. Мукорегулирующая терапия при заболеваниях органов дыхания: возможности амброксола. *Cons. Med.* 2012; 14 (11). <http://www.consilium-medicum.com/medicu/article/22064>

## II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНА ДОЛГОЛЕТИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ»

• СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ  
ВЫСТАВКА

18–20 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА  
МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ  
[WWW.ANTIAGE-EXPO.RU](http://WWW.ANTIAGE-EXPO.RU)

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ

ОГРН 1155012000001

ОГРН 1155012000002

ОГРН 1155012000003

ОГРН 1155012000004

ОГРН 1155012000005

ОГРН 1155012000006

ОГРН 1155012000007

ОГРН 1155012000008

ОГРН 1155012000009

ОГРН 1155012000010

ОГРН 1155012000011

ОГРН 1155012000012

ОГРН 1155012000013

ОГРН 1155012000014

ОГРН 1155012000015

ОГРН 1155012000016

ОГРН 1155012000017

ОГРН 1155012000018

ОГРН 1155012000019

ОГРН 1155012000020

ОГРН 1155012000021

ОГРН 1155012000022

ОГРН 1155012000023

ОГРН 1155012000024

ОГРН 1155012000025

ОГРН 1155012000026

ОГРН 1155012000027

ОГРН 1155012000028

ОГРН 1155012000029

ОГРН 1155012000030

ОГРН 1155012000031

ОГРН 1155012000032

ОГРН 1155012000033

ОГРН 1155012000034

ОГРН 1155012000035

ОГРН 1155012000036

ОГРН 1155012000037

ОГРН 1155012000038

ОГРН 1155012000039

ОГРН 1155012000040

ОГРН 1155012000041

ОГРН 1155012000042

ОГРН 1155012000043

ОГРН 1155012000044

ОГРН 1155012000045

ОГРН 1155012000046

ОГРН 1155012000047

ОГРН 1155012000048

ОГРН 1155012000049

ОГРН 1155012000050

ОГРН 1155012000051

ОГРН 1155012000052

ОГРН 1155012000053

ОГРН 1155012000054

ОГРН 1155012000055

ОГРН 1155012000056

ОГРН 1155012000057

ОГРН 1155012000058

ОГРН 1155012000059

ОГРН 1155012000060

ОГРН 1155012000061

ОГРН 1155012000062

ОГРН 1155012000063

ОГРН 1155012000064

ОГРН 1155012000065

ОГРН 1155012000066

ОГРН 1155012000067

ОГРН 1155012000068

ОГРН 1155012000069

ОГРН 1155012000070

ОГРН 1155012000071

ОГРН 1155012000072

ОГРН 1155012000073

ОГРН 1155012000074

ОГРН 1155012000075

ОГРН 1155012000076

ОГРН 1155012000077

ОГРН 1155012000078

ОГРН 1155012000079

ОГРН 1155012000080

ОГРН 1155012000081

ОГРН 1155012000082

ОГРН 1155012000083

ОГРН 1155012000084

ОГРН 1155012000085

ОГРН 1155012000086

ОГРН 1155012000087

ОГРН 1155012000088

ОГРН 1155012000089

ОГРН 1155012000090

ОГРН 1155012000091

ОГРН 1155012000092

ОГРН 1155012000093

ОГРН 1155012000094

ОГРН 1155012000095

ОГРН 1155012000096

ОГРН 1155012000097

ОГРН 1155012000098

ОГРН 1155012000099

ОГРН 1155012000100

ОГРН 1155012000101

ОГРН 1155012000102

ОГРН 1155012000103

ОГРН 1155012000104

ОГРН 1155012000105

ОГРН 1155012000106

ОГРН 1155012000107

ОГРН 1155012000108

ОГРН 1155012000109

ОГРН 1155012000110

ОГРН 1155012000111

ОГРН 1155012000112

ОГРН 1155012000113

ОГРН 1155012000114

ОГРН 1155012000115

ОГРН 1155012000116

ОГРН 1155012000117

ОГРН 1155012000118

ОГРН 1155012000119

ОГРН 1155012000120

ОГРН 1155012000121

ОГРН 1155012000122

ОГРН 1155012000123

ОГРН 1155012000124

ОГРН 1155012000125

ОГРН 1155012000126

ОГРН 1155012000127

ОГРН 1155012000128

ОГРН 1155012000129

ОГРН 1155012000130

ОГРН 1155012000131

ОГРН 1155012000132

ОГРН 1155012000133

ОГРН 1155012000134

ОГРН 1155012000135

ОГРН 1155012000136

ОГРН 1155012000137

ОГРН 1155012000138

ОГРН 1155012000139

ОГРН 1155012000140

ОГРН 1155012000141

ОГРН 1155012000142

ОГРН 1155012000143

ОГРН 1155012000144

ОГРН 1155012000145

ОГРН 1155012000146

ОГРН 1155012000147

ОГРН 1155012000148

ОГРН 1155012000149

ОГРН 1155012000150

ОГРН 1155012000151

ОГРН 1155012000152

ОГРН 1155012000153

ОГРН 1155012000154

ОГРН 1155012000155

ОГРН 1155012000156

ОГРН 1155012000157

ОГРН 1155012000158

ОГРН 1155012000159

ОГРН 1155012000160

ОГРН 1155012000161

ОГРН 1155012000162

ОГРН 1155012000163

ОГРН 1155012000164

ОГРН 1155012000165

ОГРН 1155012000166

ОГРН 1155012000167

ОГРН 1155012000168

ОГРН 1155012000169

ОГРН 1155012000170

ОГРН 1155012000171

ОГРН 1155012000172

ОГРН 1155012000173

ОГРН 1155012000174

ОГРН 1155012000175

ОГРН 1155012000176

ОГРН 1155012000177

ОГРН 1155012000178

ОГРН 1155012000179

ОГРН 1155012000180

ОГРН 1155012000181

ОГРН 1155012000182

ОГРН 1155012000183

ОГРН 1155012000184

ОГРН 1155012000185

ОГРН 1155012000186

ОГРН 1155012000187

ОГРН 1155012000188

ОГРН 1155012000189

ОГРН 1155012000190

ОГРН 1155012000191

ОГРН 1155012000192

ОГРН 1155012000193

ОГРН 1155012000194

ОГРН 1155012000195

ОГРН 1155012000196

ОГРН 1155012000197

ОГРН 1155012000198

ОГРН 1155012000199

ОГРН 1155012000200

ОГРН 1155012000201

ОГРН 1155012000202

ОГРН 1155012000203

ОГРН 1155012000204

ОГРН 1155012000205

ОГРН 1155012000206

ОГРН 1155012000207

ОГРН 1155012000208

ОГРН 1155012000209

ОГРН 1155012000210

ОГРН 1155012000211

ОГРН 1155012000212

ОГРН 1155012000213

ОГРН 1155012000214

ОГРН 1155012000215

ОГРН 1155012000216

ОГРН 1155012000217

ОГРН 1155012000218

ОГРН 1155012000219

ОГРН 1155012000220

ОГРН 1155012000221

ОГРН 1155012000222

ОГРН 1155012000223

ОГРН 1155012000224

ОГРН 1155012000225

ОГРН 1155012000226

ОГРН 1155012000227

ОГРН 1155012000228

ОГРН 1155012000229

ОГРН 1155012000230

ОГРН 1155012000231

ОГРН 1155012000232

ОГРН 1155012000233

ОГРН 1155012000234

ОГРН 1155012000235

ОГРН 1155012000236

ОГРН 1155012000237

ОГРН 1155012000238

ОГРН 1155012000239

ОГРН 1155012000240

ОГРН 1155012000241

ОГРН 1155012000242

ОГРН 1155012000243

ОГРН 1155012000244

ОГРН 1155012000245

ОГРН 1155012000246

ОГРН 1155012000247

ОГРН 1155012000248

ОГРН 1155012000249

ОГРН 1155012000250

ОГРН 1155012000251

ОГРН 1155012000252

ОГРН 1155012000253

ОГРН 1155012000254

ОГРН 1155012000255

ОГРН 1155012000256

ОГРН 1155012000257

ОГРН 1155012000258

ОГРН 1155012000259

ОГРН 1155012000260

ОГРН 1155012000261

ОГРН 1155012000262

ОГРН 1155012000263

ОГРН 1155012000264

ОГРН 1155012000265

ОГРН 1155012000266

ОГРН 1155012000267

ОГРН 1155012000268

ОГРН 1155012000269

ОГРН 1155012000270

ОГРН 1155012000271

ОГРН 1155012000272

ОГРН 1155012000273

ОГРН 1155012000274

ОГРН 1155012000275

ОГРН 1155012000276

ОГРН 1155012000277

ОГРН 1155012000278

ОГРН 1155012000279

ОГРН 1155012000280

ОГРН 1155012000281

ОГРН 1155012000282

ОГРН 1155012000283

ОГРН 1155012000284

ОГРН 1155012000285

ОГРН 1155012000286

ОГРН 1155012000287

ОГРН 1155012000288

ОГРН 1155012000289

ОГРН 1155012000290

ОГРН 1155012000291

ОГРН 1155012000292

ОГРН 1155012000293

ОГРН 1155012000294

ОГРН 1155012000295

ОГРН 1155012000296

ОГРН 1155012000297

ОГРН 1155012000298

ОГРН 1155012000299

ОГРН 1155012000300

ОГРН 1155012000301

ОГРН 1155012000302

ОГРН 1155012000303

ОГРН 1155012000304

ОГРН 1155012000305

ОГРН 1155012000306

ОГРН 1155012000307

ОГРН 1155012000308

ОГРН 1155012000309

ОГРН 1155012000310

ОГРН 1155012000311

ОГРН 1155012000312

ОГРН 1155012000313

ОГРН 1155012000314

ОГРН 1155012000315

ОГРН 1155012000316

ОГРН 1155012000317

ОГРН 1155012000318

ОГРН 1155012000319

ОГРН 1155012000320

ОГРН 1155012000321

ОГРН 1155012000322

ОГРН 1155012000323

ОГРН 1155012000324

ОГРН 1155012000325

ОГРН 1155012000326

ОГРН 1155012000327

ОГРН 1155012000328

ОГРН 1155012000329

ОГРН 1155012000330

ОГРН 1155012000331

ОГРН 1155012000332

ОГРН 1155012000333

ОГРН 1155012000334

ОГРН 1155012000335

ОГРН 1155012000336

ОГРН 1155012000337

ОГРН 1155012000338

ОГРН 1155012000339

ОГРН 1155012000340

ОГРН 1155012000341

ОГРН 1155012000342

ОГРН 1155012000343

ОГРН 1155012000344

ОГРН 1155012000345

ОГРН 1155012000346

ОГРН 1155012000347

ОГРН 1155012000348

ОГРН 1155012000349

ОГРН 1155012000350

ОГРН 1155012000351

ОГРН 1155012000352

ОГРН 1155012000353

ОГРН 1155012000354

ОГРН 1155012000355

ОГРН 1155012000356

ОГРН 1155012000357

ОГРН 1155012000358

ОГРН 1155012000359

ОГРН 1155012000360

ОГРН 1155012000361

ОГРН 1155012000362

ОГРН 1155012000363

ОГРН 1155012000364

ОГРН 1155012000365

ОГРН 1155012000366

ОГРН 1155012000367

ОГРН 1155012000368

ОГРН 1155012000369

ОГРН 1155012000370

ОГРН 1155012000371

ОГРН 1155012000372

ОГРН 1155012000373

ОГРН 1155012000374

ОГРН 1155012000375

ОГРН 1155012000376

ОГРН 1155012000377

ОГРН 1155012000378

ОГРН 1155012000379

ОГРН 1155012000380

ОГРН 1155012000381

ОГРН 1155012000382

ОГРН 1155012000383

ОГРН 1155012000384

ОГРН 1155012000385

ОГРН 1155012000386

ОГРН 1155012000387

ОГРН 1155012000388

ОГРН 1155012000389

ОГРН 1155012000390

ОГРН 1155012000391

ОГРН 1155012000392

ОГРН 115

# Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии\*

Н.Г.Астафьева, И.В.Гамова, Е.Н.Удовиченко, И.А.Перфилова, Д.Ю.Кобзев, Л.К.Вачугова  
Кафедра клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

**С**реди разных терапевтических вмешательств для лечения аллергии аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) занимает особое место и может рассматриваться как метод, который отвечает требованиям клинической практики с точки зрения достижения лучших результатов и соответствует представлениям о высоком качестве лечения. Если под качеством лечения понимать должное проведение (согласно стандартам) всех мероприятий, которые являются безопасными, приемлемыми в смысле затрачиваемых средств в данном обществе и влияют на смертность, заболеваемость, инвалидность, то современную практическую АСИТ вполне можно рассматривать как «золотой стандарт», гарантирующий оптимальное качество этого метода лечения атопии у взрослых и детей [1].

Из-за беспрецедентного роста распространенности аллергии и атопии в последние десятилетия внимание общества сфокусировано на тех стратегиях, которые способны повлиять на естественное течение болезни и воспрепятствовать «пандемии». К сожалению, ни старые подходы, которые включали большой перечень лекарственных средств из разных фармакотерапевтических групп, ни современные усовершенствованные фармакопрепараты, в том числе современные кортико-стероиды, антилейкотриены, обратные агонисты Н<sub>1</sub>-рецепторов (антигистамины) не сделали революции в лечении аллергии: остаются формы болезни, резистентные к фармакотерапии; сохраняется риск побочных эффектов от лекарственных препаратов (ЛП); при прекращении фармакотерапии отмечается возврат симптомов. В связи с этим необходимы новые стратегии для аллергического пациента [2]. Единственным методом, который оказывает влияние на естественное течение болезни, способствует сохранению длительного эффекта после прекращения лечения, является АСИТ, что позволяет рассматривать его как уникальный. При использовании АСИТ наблюдаются ранние эффекты (уменьшение симптомов и потребности в ЛП); постепенно наступающие эффекты (уменьшение симптомов и потребности в ЛП; уменьшение гиперреактивности и поздней фазы ответа); персистирующие эффекты (долговременная редукция симптомов и потребности в ЛП; долговременная редукция гиперреактивности/поздней фазы ответа). Было установлено, что АСИТ оказывает профилактический эффект (предупреждение новой сенсибилизации и обострения болезни; трансформации течения болезни – из ринита в астму). Это единственный метод антигенспецифической иммуномодуляции. Перечисленные особенности АСИТ позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве со специалистами подготовить целый ряд нормативных документов, в которых АСИТ отводится роль оптимальной стратегии при аллергических заболеваниях, важной для пациента (уменьшение симптомов; снижение использования лекарств; предотвращение опасных для жизни реакций, например на яды насекомых); для врача (противовоспалительное лечение, этиотропная терапия, профилактическое лечение, надежда на выздоровление); для системы здравоохране-

ния (снижение долгосрочных затрат и бремени аллергии, изменение естественного течения болезни, фармакоэкономические преимущества, дальнейшие исследования могут привести к профилактической вакцинации против аллергии, как при инфекциях).

Метод АСИТ имеет более чем 100-летнюю историю, и за это время пройдена огромная дистанция: от эмпирических знаний, индивидуального опыта – к доказательной медицине [3–5]. В истории становления АСИТ были взлеты и падения, периоды разочарований и неприятия метода. Но сегодня, несмотря на то что за вековую историю иммунотерапии остаются без ответа некоторые вопросы, метод АСИТ рассматривается как надежный терапевтический подход к лечению аллергии.

В отечественной аллергологии с момента создания специализированной службы АСИТ занимала привилегированное положение благодаря усилиям академика А.Д.Адо [6, 7]. Им в 1961 г. была организована первая в СССР Научно-исследовательская аллергологическая лаборатория Академии медицинских наук СССР, открыт первый аллергологический кабинет в Москве, в 1967 г. начат серийный выпуск аллергенов. Под его руководством изучены природа и источники аллергенов, установлены аллергены краевого значения; для диагностики и лечения аллергических заболеваний налажено производство многих важнейших групп аллергенов (пыльцевых, пылевых, пищевых, бактериальных и др.) в Москве, Казани, Ставрополе, Уфе, а затем и в других городах; стала разрабатываться проблема стандартизации аллергенов, впервые начали создаваться, совершенствоваться и внедряться в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах и других аллергических состояниях. В этот период интенсивно развиваются научные и практические связи между аллергологами РСФСР и Азербайджана, Армении, Белоруссии, Латвии, Литвы, Грузии, Казахстана, Киргизии, Молдавии, Таджикистана, Туркмении, Украины, Узбекистана, Эстонии. Уже в 1970 г. опубликованы результаты специфической иммунотерапии (СИТ) в педиатрической практике. Ученые активно участвовали в первом симпозиуме ВОЗ по проблеме стандартизации аллергенов в Женеве; начато изучение эффективности СИТ бактериальными аллергенами.

К концу XX в. был открыт Институт иммунологии Министерства здравоохранения СССР (теперь ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России), созданы вакцины нового поколения на основе структурного объединения антигенов и синтетических полимерных иммуномодуляторов для СИТ [8, 9], организационно оформляется Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, которая получает международное признание и становится членом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. В целом, многолетний опыт проведения АСИТ в России при аллергии подтвердил высокую терапевтическую эффективность этого метода лечения.

Несмотря на существенный прогресс в понимании важности метода АСИТ, публикации большого числа исследований, систематических обзоров, метаанали-

\*Статья впервые опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология» №1, 2012, с. 6–16. Публикуется с любезного согласия авторов и редакции журнала.

зов по эффективности и безопасности разных методов АСИТ [10–15], продолжается обсуждение [16] важных для клинициста вопросов:

- Стандартизация и качество аллергенов.
- Может ли быть более эффективной АСИТ в зависимости от ее направленности на конкретные аллергены?
- Длительность и схемы введения аллергенов.
- Какому методу следует отдать предпочтение – подкожному или сублингвальному/оральному?
- Эффективность АСИТ у пациентов сmono- и полисенсибилизацией.
- Какова отдаленная эффективность СИТ по сравнению с другими видами противовоспалительной терапии (сравнительные исследования АСИТ и фармакотерапии)?
- Что может измениться в клинической практике АСИТ в ближайшее время?

В данной статье авторы представляют наиболее важные публикации, связанные с поиском ответов на эти актуальные темы.

### Стандартизация и качество аллергенов

Для проведения АСИТ с первых дней применения метода широко использовались нативные аллергены, но они гетерогенны и изменчивы. Для достижения лечебного эффекта необходимо использование максимально полноценных по составу аллергенов. Помимо собственно аллергенных молекул, исходные продукты содержат другие компоненты, влияющие на их аллергенность и иммуногенность. Сами аллергенные молекулы могут обладать дополнительной физиологической, биохимической, ферментативной активностью. Для того чтобы аллергены (нативные экстракты) стали полноценным фармакопейным продуктом, необходима стандартизация.

Основным, наиболее сложным разделом стандартизации является оценка специфической активности аллергенов. Трудности обусловлены разными условиями получения сырья, способами его физической и химической обработки, применением разных растворителей, правилами заполнения флаконов или ампул, способами транспортировки и хранения и т.д. [1, 17].

При работе по изготовлению аллергенов для диагностики и лечения неизбежно приходится решать по меньшей мере три важных аспекта:

- нестабильные физико-химические свойства используемого сырья;
- невозможность выделения из некоторых препаратов химически чистых компонентов аллергенов;
- неполное понимание связи между отдельными компонентами аллергенов, их количественными отношениями и биологической активностью.

Для решения проблем стандартизации аллергенов как фармакопейных продуктов и получения унифицированных характеристик независимо от производителя был предложен проект CREATE [Certified References for Allergens and Test Evaluation – сертифицированные референсы (эталоны) для аллергенов и оценки тест-систем], который финансируется Европейским союзом. Проект CREATE рассматривает идею введения стандартизованных методов количественного содержания основных (главных) аллергенов в стандартные протоколы. Однако существуют трудно преодолимые проблемы при реализации данного проекта. В результате сложной кропотливой работы участников проекта за последнюю декаду только две кандидатные молекулы (аллерген бересы – Bet v 1 и аллерген тимофеевки – Phl p 5b) прошли валидизацию в разных лабораториях, чтобы быть включенными в Европейскую фармакопею [16, 18].

До настоящего времени каждый производитель определяет концентрацию и специфическую актив-

ность аллергенов с помощью удобных для него методов, поэтому на препаратах аллергенов можно увидеть самую разнообразную маркировку для коммерческих серий лечебно-диагностических аллергенов: Biological Unit (BU) – биологические единицы; Biological Allergenic Unit (BAU) – биологические аллергенные единицы; Allergen Units (AU) – единицы аллергенной активности; International Unit (IU) – международные единицы; Index of reactivity (IR-Europe) – индекс реактивности, ИР; Specific treatment unit (STU) – единица активности для СИТ; Activity Units by RAST (AUR-Europe) – единица активности по радиоаллергосорбентному тесту; Standartisation Quality (SQ-U и SQ-T) – единицы (U) или таблетки (T) – экстракты для лечения аллергических пациентов; НЕР – единицы гистаминового эквивалента и другие SU – стандартизированные единицы по специфической активности IgG, но не IgE; DBU – диагностические биологические единицы и TSU – лечебные терапевтические стандартизированные единицы, базирующиеся на размерах кожного прик-теста с гистамином в концентрации 10 мг/мл как эталона, и т.д. Даже в случае использования идентичных методов (как это указывается, например, в скандинавских рекомендациях) одна и та же указанная на упаковках активность аллергенных экстрактов, изготовленная разными производителями, выраженная в одних и тех же единицах (например, 10 НЕР/мл), в действительности будет вызывать разной выраженности реакции. Это происходит в силу различий чувствительности тестируемых пациентов, проведения исследований на малых выборках больных и т.д. [16]. Такая гетерогенность в оценке аллергенной активности препятствует получению однородных результатов в межлабораторных исследованиях и систематических обзорах клинических исследований по АСИТ. Несомненно, однотипная стандартизация аллергенов как фармакопейных продуктов могла бы помочь в выборе оптимальных доз для пациентов, страдающих аллергией на конкретный аллерген, но пока создание унифицированной единицы стандартизации для всех компаний – производителей лечебных и диагностических аллергенов – трудно решаемая проблема. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать аллергены, стандартизованные в соответствии с европейскими требованиями к качеству аллергенов. К критериям качества аллергенов относятся:

- специфичность (свойство вызывать реакцию только в организме, сенсибилизированном соответствующим аллергеном);
- антигенная обособленность (максимальное отграничение от тех компонентов, которые перекрециваются с детерминантами родственных антигенов);
- антигенная чистота;
- рациональный химический состав;
- безвредность;
- стандартизация физико-химических и биологических свойств.

Лечебные аллергены, разрешенные к применению в России (производства компаний «Микроген» – Ставрополь; «Биомед» – НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва; Sevapharma – Чехия), стандартизированы преимущественно с помощью устаревших технологий – в единицах белкового азота (protein nitrogen units – PNU). Активность по азотистым основаниям часто не соответствует биологической активности аллергена из-за разного содержания в продукте больших и малых аллергенов. И только в последние годы на российском фармацевтическом рынке зарегистрированы и разрешены к применению аллергены, стандартизованные в ИР. Такая система стандартизации используется компанией Stallergen при производстве препаратов Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (экстракт аллергена из смеси пыльцы деревьев – бересы, ольхи, граба, орешника для подкожной АСИТ), Сталораль «Аллер-

ген пыльцы бересклета» (экстракт аллергена из пыльцы бересклета для сублингвальной АСИТ – СЛАСИТ), Сталораль «Аллерген клещей» (экстракт аллергена из смеси клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* в равных пропорциях для СЛАСИТ). Экстракт аллергена описывается значением 100 ИР/мл, что соответствует величине реакции в среднем 7 мм в диаметре на кожную пробу методом укола (прик-тест) у 30 человек, имеющих доказанную sensibilizацию к исследуемым аллергенам. Реактогенность в каждой партии сопоставляется с эталоном – внутренним референсным продуктом (Inhouse Reference Standard – IHRs). Такая стандартизация повышает специфичность, эффективность и безопасность лечения.

Стандартизация по иммунологической активности становится главным направлением развития современных технологий, осуществляется переход от подкожного введения самостоятельно приготовленных разведений нативных экстрактов к научно обоснованному стандартизированному продукту. Частичное решение этой проблемы сейчас и в будущем может быть обеспечено разработкой рекомбинантных аллергенов.

### **Может ли быть более эффективной АСИТ в зависимости от ее направленности на конкретные аллергены?**

Для ответа на этот вопрос ранее было опубликовано несколько работ [19], в которых показано, что при лечении аллергенами из ядов перепончатокрылых эффективность АСИТ может достигать 95%; аллергенами пыльцы – 85%; аллергенами клещей домашней пыли – 75%; аллергенами плесневых грибов – 65%.

Однако эффективность в значительной степени определяется терапевтическими дозами очищенных аллергенов и эффективными концентрациями стандартизированных и нестандартизированных экстрактов [20, 21]. Успешные клинические испытания с новыми аллергенами для диагностики и лечения (вакцины для АСИТ) показывают, что в перспективе использование разных аллергенов может помочь контролировать пандемию аллергии.

Некоторые стратегии, такие как подкожная иммунотерапия рекомбинантными аллергенами, гипоаллергенами, Т-клеточными пептидами и т.д. из разных групп аллергенов, перспективны, уже оцениваются в клинических испытаниях и скоро могут быть доступны для широкой, безопасной и удобной терапевтической вакцинации АСИТ. Тем не менее требуется проведение более тщательно контролируемых исследований по АСИТ с определенными аллергенами, их дериватами и эпигенетиками для лучшего понимания механизмов АСИТ и оптимизации лечебных аллергенов (вакцин). Для лучшего понимания стратегий индукции толерантности еще требуются исследования на экспериментальных моделях у животных и пациентов без аллергии с использованием генетически-инженерных производных аллергенов и эпигенетиков.

### **Длительность и схемы введения аллергенов**

Ответ на этот вопрос также тесно связан с проблемой стандартизации, но уже самого метода и технологии АСИТ. Стандартизация АСИТ – это установление норм, правил и характеристик в целях обеспечения безопасности, качества продукции, работ и услуг в соответствии с уровнем развития науки, техники и технологии. Главным инструментом стандартизации являются клинические руководства по АСИТ, которые тщательно разрабатываются специалистами во всем мире, включая Европу и Россию [22–29].

Появление клинических рекомендаций и стандартов для АСИТ [30, 31] позволяет сформулировать главные требования к лечению аллергенами для лучшей клинической практики. Они становятся стержнем програм-

мы контроля и управления качеством в клинической аллергологии, а также основой для разработки национальных клинических рекомендаций с учетом принципов обеспечения качества специализированной медицинской помощи пациентам с атопией на региональном уровне [19, 32].

Проведение АСИТ предполагает 2 этапа лечения: I – наращивание дозы, II – введение поддерживающей дозы с определенным режимом дозирования. Режим наращивания дозы имеет второстепенное значение для долгосрочной клинической эффективности иммунотерапии аллергенами и по своей сути представляет процесс титрования дозы аллергена, необходимой для иммунного ответа. Большинство специалистов считают, что важным вопросом является продолжительность поддерживающей фазы лечения – она в основном зависит от конкретного аллергена и клинических проявлений реакции на вводимый аллерген. Традиционно рекомендуется длительность лечения до 3 лет, однако научных данных, подтверждающих это положение, недостаточно. Клинических исследований по оптимальной продолжительности не было до настоящего времени, и международных клинических рекомендаций на этот счет не имеется [16]. Опубликованные работы показывают, что при лечении ядами перепончатокрылых (подкожная АСИТ) продолжительность лечения должна составлять не менее 3 лет. При подкожной АСИТ аэроаллергенами продолжительность лечения, вероятно, тоже должна быть не менее 3 лет. Пока не ясно, будет ли более длительное лечение повышать эффективность. При СЛАСИТ, возможно, и не требуется повышение дозы для всех утвержденных аллергенов. Но в целом продолжительность предсезонного лечения должна быть не менее 8 нед. Пока не ясно, является ли более продолжительный 16-недельный курс предсезонного лечения более эффективным [16].

С точки зрения доказательной медицины, нет четкого ответа на вопрос о том, какой режим дозирования лучше. Инъекции, как правило, могут назначаться в режиме «одна инъекция в неделю», или альтернативно – как кластерная (ускоренная) иммунотерапия. Режим дозирования примерно одинаков как для взрослых, так и для детей. Выбор зависит от организации службы, где осуществляется лечение, формы заболевания и статуса пациентов.

При выборе режима дозирования необходимо анализировать все факторы с учетом эффективности, безопасности и удобства для пациентов. По существу, режим дозирования аллергена представляет собой компромисс между достижением оптимальной дозы с максимальной возможной скоростью и сохранением самой высокой степени безопасности лечения. Медленное наращивание дозы по сравнению с более интенсивным (агрессивным) режимом наращивания лучше переносится из-за меньшей частоты побочных эффектов [19, 32–34].

Оптимизация режимов (скорость наращивания дозы, длительность лечения и другие компоненты, влияющие на эффективность и безопасность терапии) должна тщательно изучаться в рандомизированных клинических исследованиях. Однако при АСИТ, в отличие от многих фармакотерапевтических вмешательств, существуют большие сложности планирования рандомизированных клинических исследований [35], обусловленные гетерогенностью условий. На их выполнение и оценку будут влиять:

- аллергены (экстракты);
- популяции;
- дозировки;
- нозологии (локализации аллергического процесса);
- вариабельность экспозиции аллергенов;
- выбор плацебо-групп и т.д.;
- скорость наступления эффекта.

Скорее всего, в ближайшем будущем совместными усилиями аллергологов, ученых, представителей регуляторных органов, групп пациентов и производителей аллергенов будут получены ответы на эти важные для врача и пациента вопросы в исследованиях, которые координируются группами ARIA, GA<sup>2</sup>LEN в сотрудничестве с ВОЗ, а в России – РААКИ.

### **Какому методу следует отдать предпочтение – подкожному или сублингвальному/оральному?**

Подкожный способ введения аллергенов рассматривается как классический «золотой стандарт» АСИТ. Однако в последнее время предложены другие способы введения аллергенов. Уже в начале XX в. были сделаны первые шаги по применению неинъекционных методов. В СССР в 1970-е годы производились пилюли с аллергенами амброзии (А.И.Остроумов) и делались попытки проведения интраназальной иммунотерапии (Н.Д.Беклемишев, В.С.Мошкович). Фактически до 1980-х годов неинъекционная местная иммунотерапия использовалась эмпирически. В 1990-е годы наблюдается возрождение интереса к местной (локальной) иммунотерапии с точки зрения доказательной медицины. Неинъекционные локальные методы АСИТ включают в себя:

- оральный, при котором вакцина (приготовленная в виде капель, капсул или таблеток) немедленно проглатывается;
- сублингвальный (глотание), при котором вакцина должна находиться под языком 1–2 мин, а затем проглатывается;
- сублингвальный (сплевывание), при котором вакцина находится во рту под языком в течение 1–2 мин, а затем сплевывается;
- назальный, при котором вакцина (в жидком виде или порошок) вводится в нос с помощью специальных приспособлений;
- бронхиальный, при котором вакцина (в жидком виде или порошок) вводится в бронхи с помощью специальных приспособлений.

К настоящему времени проведены и обобщены результаты многих клинических исследований, где аллергены использовались сублингвально (СЛАСИТ). Были получены доказательства валидности метода [36], его клинической эффективности, хотя и меньшей по сравнению с инъекционной АСИТ [37]. Возможно, что это обусловлено менее понятными по сравнению с подкожной АСИТ иммунологическими механизмами, лежащими в основе СЛАСИТ [38]. Исследования продукции IgG показали, что индукция блокирующих антител при СЛАСИТ низкая [39], в то время как известно, что при подкожной АСИТ это один из главных механизмов успешной иммуномодуляции [40]. При подкожной АСИТ индукция аллергенспецифических антител IgG связана с уменьшением симптомов, снижением объема фармакотерапии и чувствительности к аллергену. Блокирующие IgG занимают сайты связывания IgE с аллергенами и блокируют аллергениндуцированную активацию эффекторных клеток [41, 42], и именно подкожная АСИТ индуцирует образование IgG с высокой аффинностью к аллергенам [43].

Недавние исследования механизмов СЛАСИТ продемонстрировали, что при IgE-опосредованной аллергии антигены представляющие клетки слизистой могут усиливать продукцию иммунорегуляторных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  [44]. Лучшее понимание взаимодействия аллергена с дендритными клетками слизистой оболочки полости рта может улучшить адресность вакцин для СЛАСИТ.

Имеются три исследования, в которых проводилось сравнение эффективности разных путей введения аллергенов при АСИТ. Одно из этих исследований включало три группы пациентов (СЛАСИТ, подкожная АСИТ и плацебо), в других использовался открытый дизайн.

Полученной таким образом информации недостаточно, чтобы судить об эффективности того или иного метода из-за того, что в таких сравнительных исследованиях следует использовать двойной слепой дизайн с двойной маскировкой.

Два исследования имели двойной слепой, двойной маскированный дизайн. Первое показало уменьшение симптомов и сокращение потребления фармакопрепаратов в группе пациентов, получавших сублингвальную иммунотерапию, так же как и в группе, получавшей подкожную иммунотерапию, без различий между двумя методами лечения. Это изучение тоже имело методологическое ограничение, потому что не включало группу «плацебо–плацебо» и размер выборки был маленький (10 пациентов в группе).

Другое двойное слепое, с двойной маскировкой исследование включало пациентов с риноконъюнктивитом, обусловленным сенсибилизацией к пыльце бересклета. Пациенты были распределены на три группы, эффективность проанализирована после 1 года лечения. Существенное различие было получено между двумя группами с активным терапевтическим вмешательством и группой плацебо по влиянию на симптомы болезни и потребление фармакопрепаратов. Однако число пациентов было недостаточным, чтобы обнаружить различие между группами с активным вмешательством, даже если различия существовали. Необходимо провести больше исследований с большим числом пациентов, чтобы оценить величину клинической эффективности и оптимальной дозировки [45–51].

Рассматривая вопрос о том, какому методу отдать предпочтение, следует принимать во внимание соотношение показателей эффективность/безопасность. Как правило, при выборе оптимального режима лечения в первую очередь делают акцент на безопасность и лишь потом на эффективность, удобство для пациента, стоимость и долгосрочные преимущества терапии. Использование модифицированных аллергенов (аллергоидов) требует меньшего числа инъекций, но не выявляет преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности. Для повышения безопасности подкожной АСИТ иногда используют антигистаминные препараты, есть свидетельства, что предварительное лечение антигистаминными средствами может уменьшить тяжесть побочных реакций и позволяет достичь более высокой поддерживающей дозы, что в конечном итоге имеет решающее значение для эффективности лечения. Эффективность премедикации при СЛАСИТ не исследовалась [16].

### **Эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенсибилизацией**

Вопрос об эффективности АСИТ у пациентов с полисенсибилизацией является предметом давней дискуссии. Эпидемиологические и клинические исследования показывают, что 51–81% аллергиков имеют положительные кожные пробы или у них выявляются специфические IgE к нескольким видам аллергенов [52]. Это наглядно продемонстрировано в исследовании по мониторингу пыльцевой аллергии, проведенному авторами настоящей статьи [53]. Следует отметить, что формирование и клинические особенности аллергии к таким аэроаллергенам, как пыльца растений, имеют сложные взаимосвязи с аэропалинологической картиной, и в последние годы растет не только распространенность пыльцевой аллергии, но и число людей, сенсибилизированных одновременно ко многим растениям. Анализ течения пыльцевой аллергии в Саратовской области на протяжении 30-летнего периода показал, что за период с 1977 по 2007 г. среди пациентов с аллергическими риноконъюнктивитами число лиц с положительными кожными пробами к пыльце деревьев выросло почти в 4 раза (с 4,51 до 16%). Сходная тенденция выявлена при аллергии к злакам: число боль-

ных с положительными кожными пробами увеличилось в 2 раза (с 16 до 29%), 86% имели положительные пробы с аллергенами сорных трав. Для сорных трав расширился видовой состав: до 49% возросло число больных с положительными результатами проб с аллергенами амброзии и до 68% – с аллергенами циклопсиса. Среди пациентов 72% имели положительные кожные пробы с 3 и более пыльцевыми аллергенами, что в 2 раза превысило долю подобных пациентов, выявленных в 2002 г., – 36,2%.

В соответствии с отечественными традициями в проведении АСИТ пациенты с положительными кожными пробами к неродственным аллергенам, как правило, лечились смесью всех аллергенов, к которым выявлялась сенсибилизация. При этом эффективность АСИТ (при одинаковой продолжительности курсовой дозы, рассчитанной на каждый аллерген в составе смеси) составляла при лечении 1 аллергеном – 4,2 балла, 2–5 аллергенами – 3,89 балла, при лечении большим количеством аллергенов (более 5) – не более 3,7 балла.

Точки зрения представителей разных школ аллергологов в решении этого вопроса не всегда совпадают. Так, в США аллергологи склонны рассматривать все варианты гиперчувствительности, определяемые по кожным пробам, как индивидуально важные и проводят лечение с использованием смесей всех экстрактов причинно-значимых аллергенов, приготовленных в соответствующих объемных соотношениях из флаконов, содержащих моноаллергены. Сторонники такого подхода аргументируют свою точку зрения тем, что преимущество АСИТ смесями из нескольких аллергенов связано как с фактической, так и с потенциальной ролью аллергенов в развитии заболевания, и такой метод является эффективным, не вызывая новой сенсибилизации. Получение смесей несвязанных неродственных аллергенов технически возможно, и современные методологии позволяют контролировать уровень индивидуального аллергена в лечебной смеси. В силу возможных взаимодействий между аллергенами и их ферментативными компонентами требуется детальная проверка качества и оценки их стабильности [19, 32, 53, 54]. Неродственные аллергены в смеси могут обладать взаимно подавляющей активностью, например пыльцевые аллергены деградируют при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, пlesenей, тараканов [28, 29, 32]. Главная проблема в использовании смесей неродственных аллергенов состоит в том, что остается открытый вопрос, могут ли быть достигнуты оптимальные дозы индивидуальных аллергенов при неизбежном уменьшении концентрации каждого индивидуального компонента в лечебной смеси. Следует обратить внимание на то, что единственное опубликованное контролируемое исследование иммунотерапии, проводимой смесью аллергенов, не продемонстрировало клинической эффективности. Это, возможно, обусловлено тем, что к периоду завершения терапии оптимальная доза для каждого индивидуального аллергена, находящегося в смеси, не была достигнута. В соответствии с современными рекомендациями, введение нескольких неродственных аллергенов (двух или, в крайнем случае, трех видов) осуществляется подкожно с 30-минутным интервалом [55].

В Европе предпочтение отдается монотерапии одним аллергеном (стандартизированным, от известного производителя), который является, с точки зрения аллерголога, наиболее клинически значимым для пациента. Смеси аллергенных экстрактов также доступны и используются в некоторых частях Европы, при этом они готовятся по индивидуальным рецептам (в соответствии с заявкой на конкретного пациента с указанием перечня аллергенов, важных для него) или с использованием определенных смесей (миксты аллергенов) от производителей. Обоснованием для такой точки зрения является представление о том, что полисенсибилизация – не эквивалент множественной аллергии, а клинически значимая аллергия может успешно лечиться одним аллергеном [16, 56].

Для выбора оптимального варианта АСИТ у пациентов с повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам необходимо по крайней мере решить дилемму: может ли моновалентная иммунотерапия быть эффективной и безопасной при полисенсибилизации и может ли поливалентная АСИТ смесями быть эффективной. Проведенные в последние годы клинические исследования не дали окончательного ответа на поставленные вопросы, хотя при использовании аллергенов высокого качества (SQ-стандартизация) была продемонстрирована равная эффективность моновалентной продукции у пациентов с множественной сенсибилизацией, определяемой по результатам кожных тестов, и у пациентов, имеющих моносенсибилизацию [57].

В другом исследовании с использованием СЛАСИТ таблетированными аллергенами, содержащими смесь пяти злаковых трав, у 628 взрослых с разными клиническими проявлениями аллергического риноконъюнктивита средняя шкала оценки симптомов была одинаковой для моно- и полисенсибилизованных пациентов [58]. Что касается использования поливалентной иммунотерапии, то на основании анализа клинических исследований, опубликованных за период с 1961 по 2007 г., было найдено только 13 исследований с адекватным дизайном, и авторы обзора указали на отсутствие доказательств эффективности и безопасности применения этого подхода [59].

Ведущие эксперты в области АСИТ [16] считают, что при решении ключевого для практикующего врача-аллерголога вопроса о том, как надо лечить пациентов с поливалентной сенсибилизацией, надо принимать во внимание необходимость четкого определения полисенсибилизации. Так, пациенты с аллергией на пыльцу злаковых трав могут быть чувствительными к нескольким компонентам аллергенов злаков, но тем не менее этот вариант может рассматриваться как моносенсибилизация. Пациентов, которые перекрестно реагируют на несколько аллергенов, также не следует рассматривать как лиц с полисенсибилизацией. Очень важно перед началом лечения определить значимость аллергена в возникновении клинических симптомов. Для выявления клинически значимой сенсибилизации часто достаточно бывает корреляции анамнеза с результатами кожных тестов или уровня специфического IgE, и лишь в редких случаях требуется постановка провокационных тестов с аллергенами для подтверждения сенсибилизации. Несмотря на приведенные публикации о моновалентной иммунотерапии аллергенами и сравнении ее эффективности у моно- и полисенсибилизованных пациентов, делать окончательные выводы по этому поводу преждевременно из-за ограниченных возможностей исследований. Существует необходимость очень больших и длительных крупномасштабных клинических испытаний, чтобы ответить на этот вопрос. У пациентов с сезонной и круглогодичной сенсибилизацией лечение должно проводиться по поводу более тяжелого и клинически значимого проявления аллергии, при этом не исключается воздействие и на сезонную составляющую персистирующего аллергического ринита. Нельзя экстраполировать результаты исследований одного аллергена на другой. Что касается поливалентной иммунотерапии аллергенами, то одновременная доставка нескольких несвязанных аллергенов может быть клинически эффективной при доказанной роли каждого аллергена, в том числе главных, промежуточных и малых аллергенов. Однако для проверки этого предложения необходимо проведение хорошо продуманных клинических испытаний с адекватным дизайном. Для обоснования АСИТ смесями аллергенов (мультиаллергенная иммунотерапия) у полисенсибилизованных паци-

ентов требуется больше дополнительных данных, чтобы проверить валидность этого варианта лечения.

### **Какова отдаленная эффективность АСИТ по сравнению с другими видами противовоспалительной терапии (сравнительные исследования АСИТ и фармакотерапии)?**

В данном разделе статьи мы обсудим некоторые наиболее важные преимущества АСИТ, которые хорошо документированы в исследованиях и опубликованных работах по оценке клинических эффектов и их иммунологических механизмов. Как уже было отмечено выше, результатом АСИТ являются многоуровневые положительные результаты – от раннего снижения симптомов, прогрессивно возрастающего клинического эффекта до долгосрочных последствий в виде отсутствия проявлений болезни и профилактики трансформации более легких форм в тяжелые (например, присоединения астмы к риниту) даже после отмены лечения. Эффективность АСИТ возрастает по мере увеличения ее продолжительности, что сопровождается именно теми иммунологическими сдвигами, которые и обеспечивают потенциальные долгосрочные выгоды [60, 61].

Для лечения аллергии в настоящее время в большинстве случаев используются ЛП, направленные на краткосрочные эффекты устранения симптомов, или препараты противовоспалительного действия (глюкокортикоиды – ГКС, антилейкотриены и т.д.) для долгосрочного подавления аллергического воспаления. Их появление существенно сократило ряд тяжелых последствий аллергических заболеваний. Тем не менее стали очевидны и важные недостатки фармакотерапии: во-первых, высокая эффективность симптоматической терапии проявляется не у всех пациентов. Даже в хорошо контролируемых условиях клинических испытаний после оптимизации лечения значительная часть пациентов (иногда до 50% и более) по-прежнему имеют те или иные симптомы. Во-вторых, и это самое главное, даже после многих лет непрерывной и эффективной на данный момент фармакотерапии при прекращении ежедневного употребления лекарств симптомы возвращаются. Наконец, при длительном применении лекарственной терапии увеличивается риск побочных эффектов и формируется фармакофобия. Из-за этого некоторые пациенты прибегают к альтернативным методам лечения, часто непроверенным, дорогим, которые усугубляют проблему лечения аллергии [62]. С ростом цен на новые лекарства и увеличением числа пациентов приверженность к постоянной фармакотерапии уменьшается. И пациенты, и врачи стремятся к более эффективному контролю над симптомами болезни, и в то же время выбор терапевтических вмешательств с долгосрочными последствиями должен быть целью для исследователей, пациентов и всей системы здравоохранения, особенно лиц, определяющих стратегические задачи охраны здоровья на ближайшие годы.

Сравнивая эффекты АСИТ и фармакотерапии в плацебо-контролируемых исследованиях при аллергических ринитах, можно отметить, что суммарный эффект антилейкотриеновых препаратов выше по сравнению с плацебо примерно на 5% (при этом их влияние на назальный зуд и некоторые конъюнктивальные симптомы менее значимо); действие антигистаминовых препаратов на 10% превышает эффект плацебо (при этом обратные агонисты Н<sub>1</sub>-рецепторов не оказывают значимого эффекта на заложенность носа); даже самые эффективные фармакопрепараты для лечения аллергического ринита – топические ГКС – превышают эффект плацебо на 18% (при этом их влияние на симптомы назального зуда менее значимо); у АСИТ влияние на симптомы на 30% выше, чем при лечении плацебо, эффективно купируются все симптомы, отмечается долгосрочный эффект [63].

Метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (более пяти) подкожной АСИТ в сравнении с фармакотерапией, купирующей симптомы у больных с сезонным аллергическим ринитом, показал, что АСИТ даже в первом сезоне лечения контролирует симптомы болезни столь же активно, как и фармакотерапия. Эффективность определялась как процентное сокращение суммарной шкалы симптомов Total Symptom Score (TSS) и суммарной шкалы назальных симптомов Total Nasal Symptom Score (TNSS) по сравнению с плацебо в группах активного лечения (АСИТ и фармакотерапия) [64].

Симптоматическая терапия не приводит к сокращению объема используемых препаратов. Наиболее полный обзор результатов влияния подкожной АСИТ и СЛАСИТ на сокращение потребности в фармакопрепаратах, купирующих симптомы, у больных с риноконъюнктивитами и астмой представлен в недавних Кохновских обзорах [65–67].

Профилактическая роль фармакотерапии (антигистаминных препаратов и ГКС) изучалась в больших проспективных исследованиях, таких как ETAC (Early Treatment of the Atopic Child – раннее лечение детей с атопией) и EPAAC (Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study – ранняя профилактика астмы и аллергии у детей). Многоцентровые исследования показали, что длительное назначение цетиризина может уменьшить частоту развития астмы у детей с атопическим дерматитом, сенсибилизованных к аэроаллергенам [68–70].

Левоцетиризин продемонстрировал свою высокую безопасность у детей при длительном применении, но не выявил обнадеживающих профилактических результатов [71].

Роль ингаляционных стероидов как эффективных препаратов для третичной профилактики убедительно продемонстрирована, они хорошо предотвращают обострение астмы и ее прогрессирование у лиц, уже страдающих этим заболеванием, однако их значение для первичной профилактики и других долговременных превентивных эффектов не доказано [72, 73].

Таким образом, фармакологическое лечение не дает долгосрочных и профилактических преимуществ по сравнению с АСИТ [74].

Стоит упомянуть и о спарринг-эффектах АСИТ. Отчасти это касается такого феномена, как лечение полисенсибилизованных пациентов, у которых монотерапия одним аллергеном может приводить к клиническим эффектам в отношении других аллергенов, о чем упоминалось выше. Кроме того, было показано, что у взрослых и детей, получающих АСИТ клещами домашней пыли и ранее контролирующих течение заболевания топическими ГКС, отмечается существенное уменьшение объема стероидной терапии для поддержания контроля болезни [75]. Это имеет особое значение, так как аллергическая астма часто ассоциируется с ринитом с вытекающей из этого необходимостью одновременного применения ингаляционных и назальных ГКС. В педиатрической практике это вызывает определенную озабоченность, связанную с возможными негативными последствиями длительного лечения топическими кортикоидами у детей [76].

У АСИТ есть преимущества и перед другой профилактической стратегией – элиминацией аллергенов. Элиминация аллергенов невозможна для многих распространенных видов аллергенов, а ограничение контакта с ними может быть достигнуто путем изменения привычного жизненного уклада, что часто бывает сложно для пациента [70].

Подводя итоги сравнительного анализа АСИТ и фармакотерапии, можно отметить, что АСИТ является единственным лечением, которое вмешивается в основные патофизиологические механизмы аллергических заболеваний и тем самым несет в себе высокие потенциальные возможности в изменении течения и долгосрочно-

го прогноза респираторной аллергии. АСИТ может (и должна) рассматриваться как 1-я линия терапевтического лечения аллергического риноконъюнктивита, а также как метод вторичного профилактического лечения аллергических заболеваний дыхательных путей, способный предотвратить трансформацию ринита в астму, улучшить контроль астмы. АСИТ может снизить развитие новой сенсибилизации (что можно выявить по результатам прик-теста или обнаружению аллерген-специфических антител в сыворотке крови) и сопровождается долгосрочными эффектами в отношении клинических симптомов даже после окончания лечения и долгосрочным профилактическим воздействием.

На сегодняшний день наши базовые знания существенно пополнились новой информацией, в том числе и о возможностях модификации иммунологического ответа в долгосрочной перспективе [77]. Это имеет большое значение для оптимизации будущего лечения растущего числа пациентов, страдающих от респираторных аллергических заболеваний.

### **Что может измениться в клинической практике АСИТ в ближайшее время?**

Нас ожидают существенные перемены в подходах к оценке результатов клинических исследований по АСИТ [35]. Всемирная организация аллергии предложила модель для стандартизации клинических испытаний АСИТ при респираторных аллергических симптомах. В соответствии с этой моделью в качестве первичной конечной точки может рассматриваться общая клиническая шкала, которая включает в себя сумму шкал клинических симптомов и использования ЛП. Такой подход может обеспечить наиболее клинически значимые и убедительные доказательства, непосредственно связанные с основной целью клинического испытания. Хотя окончательное решение вопроса о выборе унифицированной первичной конечной точки ждет нас в ближайшем будущем. Возможно, потребуется более одной интегральной оценки. Каждая из таких переменных должна быть достаточной для того, чтобы охватить весь диапазон эффектов терапии. Так, Европейское медицинское агентство (The European Medicines Agency – EMA) в своих клинических рекомендациях «Руководство по клинической разработке продукции для СИТ в лечении аллергических заболеваний» (Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases) предлагает обязательно оценивать использование препаратов для оказания неотложной помощи в случае возникновения тяжелых симптомов. Не исключено, что как дополнительный критерий может рассматриваться степень корреляции между предлагаемыми основными переменными. Первая проверка комбинированной шкалы «симптом/лекарство», получившей название Allergy-Control-SCORE (ACS), была проведена недавно и опубликована [78].

На основании сравнения симптомов и потребности в лечении во время сезона цветения между аллергиками и контрольной группой, ACS оказалась надежным и валидным инструментом для оценки степени тяжести аллергии в ходе клинических испытаний и обсервационных наблюдений при респираторной аллергии.

Возможно, разработка вторичных точек и других параметров на основе углубленной оценки результатов может оказаться полезной для создания новых гипотез и будущих исследований [16, 35, 78, 79].

Крайне важно, чтобы в новых, хорошо документированных исследованиях АСИТ мы могли найти не только подтверждение уже известных фундаментальных знаний, но и новую информацию, связанную с генетическими, эпигенетическими и другими характеристиками метода [61, 80, 81].

В ближайшее время можно прогнозировать расширение использования в клинической практике усовер-

шенствованных водно-солевых экстрактов (например, Allergovac soluble или ALYOSTAL с ультрафильтрацией); аллергенных экстрактов, адсорбированных на фосфате кальция (например, Фосталь) или гидроокиси алюминия (например, A.S.A.D.); ожидается появление на российском рынке модифицированных глутаральдегидом аллергоидов, таких как Purethal (аллергены трав, деревьев, клещей домашней пыли) и депонированных аллергенов (Novo-Helisen Depot vaccine, DEPOT.HAL.FI.T); разрабатываются новые адьюванты (мицеллярный адьювант Т-хеллеров 1 MPL – лишенный токсичности монофосфорный липид А из липополисахарида *Salmonella minnesota* R595), направленные на совершенствование СИТ; предполагается более широкое использование полимеризованных с помощью полиоксидония аллергенов (аллерготропины производства ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России).

В ближайшем будущем появятся усовершенствованные варианты АСИТ с использованием синтетических неметилированных олигонуклеотидов, содержащих CpG-динуклеотиды CpG ODNs (обнаруживаются с высокой частотой при Th<sub>1</sub>-доминирующем фенотипе). Проводятся клинические исследования эффективности иммунотерапии с использованием ИЛ-12 при поллинозах. Продолжается исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии: АСИТ + моноклональные анти-IgE-антитела, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (омализумаб) при тяжелой астме.

Перспективными являются методы иммунотерапии аллергеноподобными белками (при инсектной аллергии); иммунотерапии пептидами с Т-клеточными эпипотопами, индуцирующей аллергию Т-лимфоцитов (при пыльцевой аллергии к японскому кедру); вакцинами на основе ДНК; рекомбинантными аллергенами (в перечне последних уже более 100 наименований для проведения АСИТ).

Активно изучаются гипоаллергены (рекомбинантные или химически индуцированные гипоаллергенные производные аллергена). Эти элегантные молекулы обладают активностью Т-клеточных эпипотопов и IgG-эпипотопов, способных вызывать образование блокирующих аллерген IgG и регулировать аллергенспецифический Т-клеточный ответ. Высокую иммуногенность демонстрируют гибридные молекулы, что должно повысить их терапевтический потенциал.

В 2001 г. из синтетических пептидов были выделены мимотопы злаковых аллергенов. Мимотопы аллергенов конкурируют с родственными лигандами молекул IgE и тем самым препятствуют сшивке IgE. Клинические исследования, показывающие высокую эффективность этих соединений, скоро будут опубликованы. Для индукции толерантности уже используется генная терапия (на мышной модели к пыльце тимофеевки) [1, 16, 81–84].

Разрабатываются показания к альтернативным вариантам доставки аллергена: интранодулярный (паховые лимфоузлы), накожный (эпикутанный) [85].

Новые условия проведения АСИТ касаются последних клинических показаний к ее использованию, включающих в себя пищевую аллергию, химическую (аллергию на никель), крапивницу и атопический дерматит [1, 86–90], а также применение таблетированных форм аллергенов [91].

Все новые стратегии иммуномодуляции направлены на повышение специфичности и эффективности АСИТ при одновременном улучшении профиля безопасности [92, 93], в том числе и за счет оптимизации терапии анафилаксии в случае ее возникновения при проведении АСИТ [94].

Таким образом, новые разработки приведут к лучшему пониманию механизмов аллергии и улучшению АСИТ для следующих поколений пациентов и врачей.

*Список использованной литературы находится в редакции.*



# XV

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

22·24 мая·2013  
Москва

ГК «Космос», проспект Мира, 150



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

### Секретариат:

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

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

Международное общество по химиотерапии (ISC)

НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

# Ступенчатая терапия аллергического ринита

А.Б.Туровский, В.В.Кондрашкина, Ю.А.Карюк  
ГБУЗ МНПЦ оториноларингологии им. Л.И.Свержевского ДЗ г. Москвы

**П**о статистике, до 25% городского и сельского населения, проживающего в регионах с высоко развитой промышленностью, страдает аллергий, а в экологически неблагополучных районах эти цифры достигают более 30%.

По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение XXI в. аллергические заболевания займут второе место среди всех неинфекционных заболеваний, уступая по распространенности лишь психическим. К тому же отмечается утяжеление течения аллергии, развитие полисенсилизации, присоединение разных инфекционных осложнений на фоне иммунологических расстройств.

Все это обязывает нас в повседневной клинической практике уделять особое внимание аллергической патологии носа и околоносовых пазух.

## Значимость

Аллергический ринит (АР) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Пристальное внимание международной медицинской общественности к этому вопросу вызвано целым спектром как медицинских, так и социальных аспектов:

- заболеваемость АР составляет от 10 до 25% в общей популяции;
- определяется отчетливая тенденция к росту заболеваемости АР;
- доказано влияние АР на развитие бронхиальной астмы, обсуждается концепция «единая дыхательная система, единое заболевание»;
- АР снижает социальную активность пациентов, влияет на работоспособность взрослых и школьную успеваемость детей;
- АР является причиной значительных финансовых затрат. Прямые расходы на его лечение в Европе составляют не менее 1,5 млрд евро в год.

Все перечисленные аспекты проблемы АР нашли свое отражение в международном консенсусе (ARIA 2001, ARIA 2008 Update, ARIA 2010 Revision) – согласительном документе, созданном в сотрудничестве с ВОЗ. Настоящая статья представляет собой согласованное мнение отечественных и зарубежных специалистов-отоларингологов, аллергологов и иммунологов о современном подходе к диагностике, лечению и профилактике АР [1, 2].

## Классификация

АР – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся иммуноглобулином Е (IgE)-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется классической триадой симптомов: ринореей,

чиханьем, нарушением носового дыхания (зачастую и обоняния).

До недавнего времени АР делили на две основные формы: сезонный, обусловленный сенсилизацией к аллергенам пыльцы растений, и круглогодичный – реакция на бытовые аллергены.

В 2001 г. эта классификация была пересмотрена экспертизой ВОЗ, новая классификация учитывает симптомы и показатели качества жизни пациента. Она предполагает выделение интермиттирующего и персистирующего АР на основании длительности сохранения симптомов (табл. 1).

## Этиология и патогенез

Пусковыми факторами АР в основном выступают воздушные аллергены. Наиболее частыми «домашними» аллергенами являются клещи домашней пыли, слюна и перхоть животных, насекомые и аллергены растительного происхождения. К основным «внешним» аллергенам относятся пыльца растений и плесневые грибы.

Существует также профессиональный АР, который чаще всего сопровождается поражением нижних дыхательных путей и находится в компетенции врачей – профпатологов.

Кроме воздушных аллергенов, причиной развития АР может быть аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты. В таком случае ринит рассматривается как элемент «аспириновой триады».

Аллергены, попадая вместе с воздухом в полость носа, частично оседают на ресничатом эпителии и, вступая в местный контакт, вызывают развитие сенсилизации организма. При их повторном попадании на сенсилизированную слизистую оболочку запускается аллергическая IgE-зависимая реакция.

Роль наследственности при развитии атопической аллергии общепризнанна. Это доказано данными родословных, наблюдениями за близнецами, статистическими исследованиями среди населения разных стран, а также иммуногенетическими и молекулярно-цитогенетическими методами исследований.

АР характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки полости носа разными клетками.

У больных персистирующим АР степень контакта с аллергенами меняется в течение года, в определенные периоды она бывает очень низкой. Однако доказано, что даже при отсутствии симптомов у этих пациентов сохраняется воспаление слизистой оболочки носовой полости – «минимальное персистирующее воспаление». Симптомы персистирующего ринита являются результатом сложного взаимодействия триггеров аллергии и продолжающейся воспалительной реакции.

Таблица 1. Классификация АР.

Интермиттирующий	Персистирующий
Менее 4 дней в неделю Или меньше 4 нед в году	Более 4 дней в неделю Или более 4 нед в году
Легкий	Среднетяжелый/тяжелый
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальный сон</li> <li>• Нормальные повседневная активность, занятия спортом, отдых</li> <li>• Нормальная профессиональная деятельность или учеба в школе</li> <li>• Отсутствие мучительных симптомов</li> </ul>	<p>Наличие по крайней мере одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение сна</li> <li>• нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха</li> <li>• нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе</li> <li>• мучительные симптомы</li> </ul>

Таблица 2. Варианты клинического течения заболевания АР

Симптомы заболевания	Вариант	Эксудативный	Обструктивный
Чиханье		Часто, особенно приступами	Незначительно или отсутствует
Выделения из носа		Водянистые	Густые
Зуд		Имеется	Отсутствует
Заложенность носа		Непостоянно	Часто (постоянно) и сильно выражена
Дневной ритм		Днем ухудшение состояния, ночью улучшение	Равномерный, возможно ухудшение ночью
Конъюнктивит		Часто	Нет

Неспецифическая назальная гиперреактивность является одной из основных особенностей АР. Она характеризуется повышенным ответом на раздражители неаллергической природы, вызывающие чиханье, заложенность носа и/или ринорею.

На таком фоне действие аллергенов на слизистую оболочку носа вызывает более выраженные клинические проявления ринита. Назальная гиперреактивность является весьма существенным фактором, наличие которого всегда следует учитывать при диагностике и лечении АР.

Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии.

## Клиника

Для адекватной оценки тяжести процесса, правильно выбора метода лечения и точного прогнозирования течения заболевания большое значение имеет изучение жалоб и анамнеза. Необходимо уточнить, какая форма имеется у пациента – интэрмиттирующая или персистирующая. Основные жалобы больных – это выделения из носа, заложенность носа и приступы чиханья.

Положительным в отношении постановки диагноза является наличие двух или более симптомов продолжительностью не менее 1 ч/сут на протяжении длительно го времени.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов АР можно выделить два варианта клинического течения заболевания: так называемый эксудативный и обструктивный (табл. 2).

Аллергическое воспаление при этом не ограничивается только слизистой оболочкой полости носа. Достаточно часто у пациентов, страдающих АР, диагностируются очаги хронической инфекции и другие заболевания верхних дыхательных путей (синусит, полипоз полости носа в сочетании с полипозным синуситом, как правило гаймороэтомидитом, средний отит).

## Диагностика

Диагностика АР состоит из комплекса клинических и лабораторных методов исследования. Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб, местные и общие методы обследования.

В клинической практике широко распространены кожные пробы для определения вида аллергена. Благодаря стандартизации аллергенов и разработке диагностических тест-систем адекватного качества удалось значительно улучшить диагностику в отношении большинства ингаляционных аллергенов. При правильном выполнении кожных проб можно, с большей долей вероятности, определить наличие гиперчувствительности к определенным агентам. Однако, учитывая сложность методики и интерпретации результатов, подобные пробы должны проводиться в учреждении аллергологического профиля.

Из лабораторных методов самыми достоверными яв-

ляются определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови аллергосорбентными тестами (RAST) и радиоиммunoсорбентными тестами (PRIST).

RAST – тест, позволяющий выявить повышение концентрации IgE в сыворотке крови. Он показателен как в период обострения, так и ремиссии.

PRIST – тест для определения радиоактивных комплексов с помощью счетчика гамма-излучателя.

Определение уровня специфических IgE в сыворотке крови по диагностической значимости сопоставимо с кожными пробами.

Данные методы аллергообследования рекомендованы только в случаях, когда планируется специфическая иммунотерапия, показания к проведению которой будут рассмотрены далее, либо при тщательном сборе анамнеза не удается верифицировать причинно-значимый аллерген для его последующего устранения.

Также в практике применяется метод исследования мазков – отпечатков со слизистой оболочки полости носа. В цитограмме определяются скопления эозинофилов, бокаловидные и тучные клетки.

Во время осмотра полости носа при риноскопии, а по возможности при помощи эндооскопа, определяются характерные изменения: преимущественный отек слизистой оболочки носовых раковин разной степени выраженности, цвет слизистой оболочки бледный, иногда с синюшным оттенком, водянистое или пенистое отделяемое.

При эксудативном варианте течения в носовых ходах определяется наличие в полости эксудата, который, как правило, имеет серозный характер. В этих случаях принято диагностировать у пациента аллергический риносинусит.

Иногда определяются полипозные разрастания, в основном исходящие из среднего носового хода. Нередко можно выделить полиповидную гиперплазию средней носовой раковины.

Рентгенологическое компьютерно-томографическое исследование околоносовых пазух позволяет диагностировать пристеночное утолщение слизистой оболочки синусов и дифференцировать АР.

Обследование пациентов с подозрением на АР целесообразно проводить с участием аллерголога.

## Диспансеризация

Пациенты с АР нуждаются в диспансерном наблюдении оториноларинголога и аллерголога. Это связано с риском развития у больных АР сопряженной патологии: полипозного риносинусита, бронхиальной астмы. Пациенты должны 1–2 раза в год осматриваться у оториноларинголога.

## Лечение

В настоящее время приоритетное значение в лечении АР имеет медикаментозная терапия.

Основным методом профилактики АР является устранение контакта с аллергеном после идентификации последнего. При этом необходимо учитывать, что

эффект разных мер, направленных на удаление аллергена из окружающей среды, в полной мере проявляется только через несколько месяцев, а зачастую полное исключение контакта с аллергеном невозможно, так как у большинства пациентов определяется поливалентная сенсибилизация. Однако даже частичное выполнение мер по предупреждению контакта с аллергенами существенно облегчает течение заболевания и позволяет уменьшить дозировку потребляемых лекарств или снизить интенсивность фармакотерапии.

Терапия АР в свою очередь включает: аллерген-специфическую иммунотерапию и фармакотерапию.

Аллерген-специфическая иммунотерапия – это лечение возрастающими концентрациями аллергена, вводимого чаще всего подкожно (реже интраназально или сублингвально). Имеются противоречивые данные об эффективности и безопасности подкожной иммунотерапии. Считается, что иммунотерапия наиболее эффективна у детей и подростков с моновалентной сенсибилизацией и нетяжелым течением заболевания и должна проводиться строго по показаниям.

Показания к подкожной специфической иммунотерапии:

- недостаточная эффективность фармакотерапии;
- отказ больного от фармакотерапии;
- нежелательные эффекты фармакотерапии;
- период стабильной клинико-функциональной ремиссии;
- наличие достоверно идентифицированного причинно-значимого аллергена.

Подкожная иммунотерапия должна проводиться только специалистом-аллергологом в условиях специализированного аллергологического кабинета.

Тактика медикаментозного лечения зависит от степени тяжести заболевания и включает следующие группы лекарственных средств (табл. 3):

- Антигистаминные препараты:

I поколение – хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазина гидрохлорид, дифенгидрамин.

II поколение – акривастин, цетиризин, лоратадин, кларотадин, эбастин, астемизол, терфенадин.

III поколение – дезлоратадин, фексофефадин.

Ввиду кардиотоксичности астемизола и терфенадина их применение не рекомендуется.

- Кортикостероиды: беклометазон, мометазон, флутиказон, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон.
- Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны и кетотифен.

- Сосудосуживающие препараты (деконгестанты) – нафтазолин, оксиметазолин, тетрагидроздолин, ксилометазолин.
- Антихолинергические средства – ипратропиум.
- Муколитики – ацетил- и карбоксистеин целесообразно назначать при затяжных интермиттирующих формах.

Учитывая, что аллергическое воспаление является хроническим, терапевтические усилия должны быть сконцентрированы на правильном подборе базисной терапии. Препаратами базисной терапии могут быть стероиды и кромоны (см. рисунок).

Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) и блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов при АР применяются как симптоматические средства. Исключение составляют легкие формы сезонного (интермит-

тирующего) АР, когда возможно применение только антигистаминных препаратов и деконгестантов.

Достаточно часто используются альтернативные методы лечения, такие как гомеопатия, акупунктура, фитотерапия. Но в настоящее время научные данные, подтверждающие эффективность этих методов, отсутствуют.

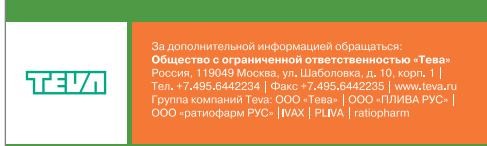
Фармакотерапия АР имеет свои особенности:

- Лекарственные препараты не обладают длительным последействием (после их отмены), поэтому при персистирующей форме лечение должно быть продолжительным.
- Тахифилаксия (быстро развивающаяся толерантность) при длительном применении не развивается. Исключение составляют деконгестанты и H<sub>1</sub>-блокаторы



## С Назарелом Вашим пациентам в 2 раза легче дышать свободно\*

- Высокое качество
- Хорошая переносимость
- Доказанная эффективность



I поколения, при назначении которых может возникнуть толерантность (снижение чувствительности к применяемому лекарственному средству).

- Лекарственные препараты назначаются, как правило, перорально или интраназально.
- Широкое применение интраназальных инъекций глюкокортикоидов обычно не рекомендуется из-за риска развития тяжелых побочных эффектов.

При наличии конъюнктивита в данную схему необходимо включить блокатор  $H_1$ -рецепторов или кромоны в виде глазных капель.

**Антигистаминные препараты I поколения** имеют ряд недостатков. Основными нежелательными свойствами этой группы препаратов являются: кратковременность действия, выраженный седативный эффект, формирование тахифилаксии, что требует частой смены одного  $H_1$ -блокатора на другой (каждые 7–10 дней), также нежелательно наличие атропиноподобных эффектов (сухость слизистых оболочек, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы).

**Антигистаминные препараты II поколения** являются высокоселективными блокаторами  $H_1$ -рецепторов. Данные лекарственные средства являются неседативными или слабоседативными, не обладают антихолинергическим эффектом, не вызывают тахифилаксии, имеют длительное действие (1 таблетка в сутки). Современные  $H_1$ -блокаторы эффективны в отношении купирования многих симптомов, таких как ринорея, чиханье, зуд в носу и носоглотке, глазные симптомы. Антигистаминные средства II поколения являются предпочтительными с учетом улучшенного соотношения эффективность/безопасность и фармакокинетики.

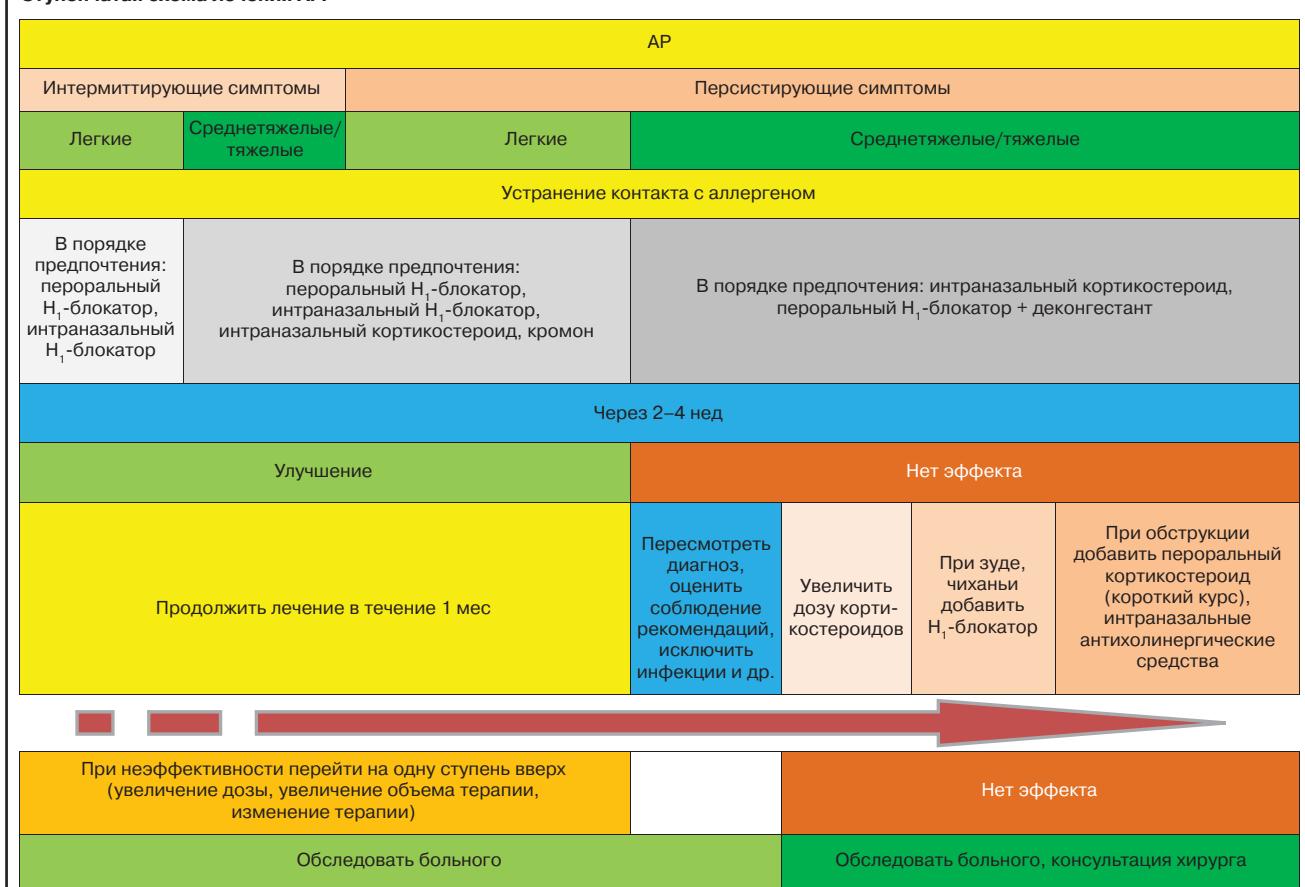
Отдельно среди антигистаминных препаратов II поколения выделяют группу кардиотоксичных антигистаминных препаратов – астемизолы и терфенадины. Их применение нежелательно в связи с доказанным влиянием на электрическую проводимость миокарда.

**Антигистаминные препараты III поколения** – препараты последнего поколения высокоселективных  $H_1$ -гистаминовых рецепторов.

**Таблица 3. Клинические эффекты препаратов, применяемых для лечения АР**

Характеристика	Препараты				
	пероральные		интраназальные		
	антигистаминные	антигистаминные	кортикоиды	деконгестанты	кромоны
Ринорея	++	++	+++	-	+
Чиханье	+++	++	+++	-	+
Зуд	+++	++	++	-	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	+
Начало действия	30 мин	15 мин	6–12 ч	5–15 мин	Медленное развитие эффекта
Длительность действия, ч	12–24	6–12	12–24	3–6	2–6

**Ступенчатая схема лечения АР.**



**Таблица 4. Режим дозирования интраназальных кортикоидов у больных старше 12 лет**

Название препарата	Обычная доза для поддерживающей терапии	Возможности увеличения дозы	Максимальная суточная доза
Беклометазон	100 мкг (2 дозы) в каждую ноздрю 2 раза в сутки	200 мкг (4 дозы) в каждую ноздрю 2 раза в сутки	200 мкг (4 дозы) в каждую ноздрю
Мометазона фуроат	50–100 мкг (1–2 дозы) в каждую ноздрю 1 раз в сутки	200 мкг (4 дозы) в каждую ноздрю 1 раз в сутки	400 мкг (8 доз) в каждую ноздрю
Флутиказона пропионат	50–100 мкг (1–2 дозы) в каждую ноздрю 1 раз в сутки	100 мкг (2 дозы) в каждую ноздрю 2 раза в сутки	200 мкг (4 дозы) в каждую ноздрю

**Местные (топические) антигистаминные препараты** рекомендуют при легких формах заболевания (назальные формы действуют на ринорею и чиханье) и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита. Их преимущества: быстрое наступление эффекта (10–15 мин) и хорошая переносимость.

**Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны** – используются чаще для профилактики интермиттирующего АР или с целью устранения интермиттирующих симптомов АР, так как эти препараты не обладают достаточным купирующим действием в отношении назальной обструкции. Мембраностабилизирующий эффект этих препаратов развивается медленно (в течение 1–2 нед), другой существенный недостаток – необходимость четырехразового применения, что создает существенные неудобства для больных. Необходимо отметить, что кромоны практически полностью лишены побочных действий. Это позволяет применять их у детей и беременных женщин.

**Деконгестанты, или сосудосуживающие препараты**, используются в виде капель или спреев. Они эффективно и быстро восстанавливают носовое дыхание на короткое время. При кратких курсах применения (до 10 дней) они не вызывают необратимых изменений слизистой оболочки полости носа. Но при более длительном использовании развивается синдром «рикошета»: это стойкий отек слизистой оболочки носовых раковин, обильная ринорея, изменение морфологической структуры слизистой оболочки полости носа.

**Интраназальные антихолинергические средства** практически не обладают системной антихолинергической активностью, местно блокируют мускариновые рецепторы, уменьшая ринорею. Применяются для лечения среднетяжелых и тяжелых форм персистирующего АР в составе комплексной терапии.

**Топические глюкокортикоиды** являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР (табл. 4). Их высокая эффективность обусловлена выраженным противовоспалительным действием и эффективным влиянием на все этапы патогенеза АР. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию медиаторов аллергического воспаления, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов, подавляют экспрессию молекул адгезии. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистыми железами, снижению чувствительности ирритантных рецепторов слизистой оболочки носа к раздражающим воздействиям. Это в свою очередь вызывает прекращение ринореи и чиханья, подавление специфической и неспецифической назальной гиперреактивности. Современные формы топических кортикоидов хорошо переносятся больными, они могут применяться без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой носа, а также имеют очень низкую биодоступность, что обуславливает их системную безопасность. Редкие побочные эффекты в виде сухости в носу, образования корочек или непролонгательных носовых кровотечений обратимы и обычно связаны с превышением дозировки препарата.

Современные топические кортикоиды не только эффективны, но и безопасны при использовании в средних терапевтических дозах. Они оказывают благоприятное воздействие на прогноз не только АР, но и сопутствующих аллергических заболеваний, в первую очередь на бронхиальную астму.

Первым представителем группы топических интраназальных глюкокортикоидов является беклометазона дипропионат, применяющийся для лечения АР (и бронхиальной астмы) с 1974 г. и зарекомендовавший себя как эффективный препарат для лечения АР и полипоза полости носа. В последующий период было разработано и внедрено в клиническую практику несколько новых топических кортикоидных препаратов, среди которых флутиказона пропионат (Назарел), характеризующийся улучшенными фармакокинетическими параметрами.

#### Флутиказона пропионат

Преимуществами Назарела являются оптимальное содержание флутиказона пропионата в разовой дозе (50 мкг), позволяющее корректировать и минимизировать терапевтическое воздействие, и возможность однократного приема в сутки, что повышает комплаентность больных. Препарат показан для лечения всех форм АР как у детей с 4 лет жизни, так и у взрослых.

Назарел в рекомендуемых дозах оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное и противоваллергическое действие. Противовоспалительное действие обусловлено взаимодействием препарата с рецепторами глюкокортикоидов во время ранней и поздней фазы аллергической реакции.

Его противоаллергическое действие проявляется через 2–4 ч после первого применения. Препарат уменьшает зуд в носу, чиханье, ринит, заложенность носа, неприятные ощущения в области околоносовых пазух и ощущение давления вокруг носа и глаз, облегчает глазные симптомы, связанные с АР. При применении в терапевтических дозах флутиказона пропионат не проявляет системного действия и практически не оказывает влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч после однократного применения. Назарел характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью. После интраназального введения флутиказона пропионата в дозе 200 мкг/сут максимальная концентрация в плазме крови у большинства больных ниже уровня определения (<0,01 нг/мл). Абсорбция со слизистой оболочки носовой полости крайне мала из-за низкой растворимости препарата в воде.

С позиций доказательной медицины можно с уверенностью говорить об эффективности и безопасности Назарела в оториноларингологии и рекомендовать его для терапии АР. Кроме того, можно рекомендовать применение этого препарата и в качестве средства терапии медикаментозного ринита, обусловленного чрезмерным применением деконгестантов.

**Системные кортикоиды** (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон) применяются при тяжелых рецидивирующих АР в период обострения ко-

ротким курсом при неэффективности других методов лечения. Схема лечения подбирается индивидуально.

Таким образом, АР является важной медико-социальной проблемой. Его лечение требует комплексного подхода, учитывая патогенез заболевания.

#### Список использованной литературы

1. Anolik R. *J Asthma Allergy (ARIA)* 2010; 3: 87–99.
2. Bousquet J, Caillaud C. *Allergic rhinitis and its impact on asthma initiative (ARIA) 2001*; p. 24.
3. Арефьева Н.А. *Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии*. Уфа: Издание БГМУ, 1997.

4. Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. *Аллергические риниты у детей и взрослых*. Махачкала, 2002.
5. Косарев В.В., Жестков А.В., Зайцева С.А., Еремина Н.В. *Эпидемиология, клинико-иммунологические аспекты аллергических заболеваний респираторного тракта*. Самара, 2002.
6. Andre C, Kongier N, Schmidt D et al. *Langerhans cells: a key cell of sublingual specific immunotherapy*. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1997; 52 (37): 152–4.
7. Corren J. *Allergic rhinitis and asthma: how important is the link?* *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (2): 780–6.

#### Индекс лекарственных препаратов:

Флутиказона пропионат: Назарел (Тева)

## Хроническая крапивница и стресс: разные грани проблемы

О.С.Дробик<sup>1</sup>, М.Ю.Воронова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической аллергологии РМАПО;

<sup>2</sup>ТКБ №52, Москва

**Х**роническая спонтанная крапивница (ХСК) – состояние, когда ежедневно или по крайней мере дважды в неделю сроком более 6 нед появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 ч. Распространенность ХСК составляет от 0,1 до 3% в популяции. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в США, хотя бы один раз на протяжении жизни крапивница наблюдается у 15–25% населения, а хронический характер крапивница принимает в 25% случаев. В среднем продолжительность заболевания составляет 3–5 лет. У 50% из тех, кто перенес заболевание, может вновь возникнуть обострение даже после длительной ремиссии. Женщины болеют крапивницей чаще мужчин [2]. В основном хроническая крапивница (ХСК) поражает лиц в возрасте от 20 до 40 лет, которые являются наиболее социально активной и работоспособной частью населения, а также вносят наибольший вклад в демографическую ситуацию.

### Проблемы

ХСК – одно из самых дорогостоящих заболеваний, представляющее собой большую проблему для системы здравоохранения в целом, пациентов и их семей [13]. С одной стороны, недостаточное информирование как врачей общей практики, так и узких специалистов о причинах и особенностях течения данного заболевания зачастую приводит к ошибкам в терапии и как следствие – резкому снижению комплаентности пациентов [10]. При ведении пациентов с ХСК нужно учитывать, что проявление заболевания – уртикарные высыпания, могут появляться вне зависимости от времени суток, рода деятельности, осуществляемого в данный момент пациентом (за исключением особых видов крапивницы – физической крапивницы), что ставит больного перед необходимостью в любой момент быть готовым к появлению симптомов болезни, отвлекает от основной деятельности и, соответственно, отражается на качестве жизни. Качество жизни пациентов с ХСК значительно изменено за счет выраженного кожного зуда, косметических проблем, нарушений сна. Косметические проблемы, возникающие вследствие спонтанных высыпаний, ухудшают эмоциональное состояние пациентов, ограничивают их социальную активность, что создает трудности в межличностных отношениях, общении с друзьями, одноклассниками, коллегами, в конечном итоге приводя к социальной изоляции больных.

### Качество жизни

Вопросы качества жизни пациентов с ХСК широко обсуждаются научной общественностью. Так, на последнем заседании Европейского общества аллергологов, состоявшемся в Берлине в декабре 2012 г., было отмечено, что качество жизни пациентов с ХСК сравнивается с таковым у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (O'Donnell). Не будем забывать, что качество жизни в настоящий момент оценивается как многокомпонентное понятие. Это комплексное понятие, подверженное сложному воздействию физического здоровья человека, его психического состояния, степени независимости, общественных отношений и особенностей окружающей среды [4].

По оценкам экспертов, сами пациенты с ХСК неудовлетворены своим состоянием больше, чем пациенты с респираторными аллергическими болезнями. Ярким примером служит тот факт, что взрослые пациенты с ХСК гораздо чаще прибегают к открытию листка нетрудоспособности, чем пациенты с любыми другими аллергическими заболеваниями [13]. На сегодняшний момент существует ряд клинических исследований, направленных на оценку качества жизни, к примеру опрос, проведенный Paulina Korczynska. Ею были опрошены 48 пациентов (37 женщин и 11 мужчин) с ХСК в возрасте от 23 до 73 лет, в контрольной группе – 31 здоровый пациент. Все отвечали на вопросы по шкалам активности крапивницы, визуальной аналоговой шкале, шкале депрессии, опроснику качества жизни при ХСК. В данном исследовании было продемонстрировано, что пациенты с ХСК существенно ограничены в своей сексуальной активности, что, безусловно, отражалось на психоэмоциональной сфере пациентов и качестве в жизни в целом [20]. Незадолго до последней версии руководства по ведению больных с крапивницей разработана анкета, учитывающая физические, эмоциональные и практические аспекты, характеризующие это состояние. Эта анкета называется «Опросник качества жизни при ХСК». Этот опросник является широко известным итальянским опросником «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (CUQ2oL). Специфический опросник содержит 23 вопроса, которые объединены авторами в 6 шкал: зуд (2 вопроса), припухлость (2), влияние на жизнедеятельность (6), проблемы со сном (5), ограничения (3), внешний вид (5). Для оценки ответов используется 5-балльная шкала Ли-

керта. Число баллов при ответе варьирует от 1 до 5 (1 – очень сильно/всегда; 2 – сильно/очень часто; 3 – иногда/умеренно; 4 – очень редко/незначительно, 5 – отсутствие симптомов или ограничений; ответ «неактуально» оценивается в 0 баллов). Если пропущено более 1/2 вопросов шкалы, то суммарный балл по этой шкале не подсчитывается. Полученный результат по каждой из шкал (от 0 до 100) отражает процентное отношение к максимально возможному результату (более высокий показатель – более высокий уровень качества жизни) [7]. Также предлагается использовать в широкой клинической практике следующие опросники: шкала оценки течения крапивницы в течение 4 последовательных дней (UAS4), индекс качества жизни (DLQI), шкалы тревоги и депрессии (HADS). С помощью данных анкет практикующему врачу удастся создать более полный «портрет» болезни пациента, что в конечном итоге отразится на результате лечения.

### Коморбидный фон

Курируя пациента с ХСК, врач должен учитывать тот факт, что длительность болезни сопровождается развитием у пациентов астеноневротического синдрома, депрессий и неврозов разной степени выраженности, что усугубляет течение данного заболевания. В настоящее время ученым и специалистам до конца неясно, каким образом стресс и нервные переживания влияют на течение ХСК. Известно, что многие пациенты с ХК наряду с основным диагнозом имеют ряд психиатрических проблем, и остается дискутабельным вопрос о первопричине. Является ли крапивница соматизированным проявлением основной психиатрической патологии или все же депрессия и невротизация личности возникают на фоне основного заболевания? В этой связи любопытными представляются данные Weller, где помимо исследования качества жизни пациентов была попытка корреляции психотипа больных с видом крапивницы. Наряду с вопросами по шкалам активности крапивницы, шкале тревоги и депрессии пациентам проводился диагностический тест с аутосывороткой. Было отмечено, что у больных с признаками аутоиммунной крапивницы в меньшей степени выявлялись признаки тревоги и депрессии, несмотря на то, что данная категория пациентов характеризуется более тяжелым течением болезни и значительным снижением качества жизни [27].

Тем не менее, несмотря на очевидные пробелы в понимании патогенеза ХСК, по крайней мере некоторые данные свидетельствуют о том, что психосоциальные факторы и стресс как таковой могут способствовать развитию крапивницы. К сожалению, на сегодняшний момент проведено мало серьезных клинических исследований, которые объясняли бы данный механизм. Проведение исследований такого рода сопряжено с определенными трудностями: объединенная оценка разных типов психологического статуса пациентов может отражать разную степень распространенности конкретных психосоциальных процессов у больных ХСК [8]. Эти факторы могут быть следствием, а не причиной ХСК (например, тревога и депрессия часто сосуществуют с синдромом хронической боли или другими группами заболеваний, включая хронические заболевания кожи – к примеру, известно, что при психогенном обострении атопического дерматита в схему иммуновспомогательного ответа включается стрессиндуцированная выработка регуляторных нейротрофинов и нейропептидов, что в конечном итоге ведет к нарушению продукции цитокинов и дисбалансу в системе клеточного иммунитета, провоцируя иммунное воспаление).

### Может ли стресс являться потенциальным триггером обострения ХСК?

Хорошо известны факты обострений ХСК на фоне напряжения психоэмоциональной сферы под влиянием

отрицательных эмоций. Исследования K.Czubalski, E.Rudzki (1977 г.) показали, что рецидивы при ХК проявлялись стрессогенными факторами у 77% пациентов. При этом «рефрактерный период» между психогенным воздействием и появлением первых признаков заболевания (зуд, волдыри) может занимать всего лишь несколько минут. Стressовые воздействия выступают в качестве звена в череде последовательных иммунологических событий и приводят к обострению заболевания, находясь в тесной связи с основными факторами патогенеза [6, 11, 14, 21]. Взаимосвязь между нервной и иммунной системами осуществляется посредством нейромедиаторов. На основании этих наблюдений обсуждается концепция нейрогенного воспаления, которое обусловлено выбросом гипоталамических нейропептидов [1, 3, 5, 17, 18, 23, 26, 28]. В коже нейропептиды продуцируются кератиноцитами, эндотелиальными клетками и окончаниями С-воловокон [22, 29]. Особый интерес среди нейропептидов вызывает вещество Р. Периферические окончания чувствительных С-воловокон кожи высвобождают субстанцию Р под действием разных стимулов. Субстанция Р может оказывать прямые и непрямые эффекты, что в итоге приводит к таким патофизиологическим реакциям, как отек, вазодилатация и зуд [17, 18]. Основным ферментом метаболизма субстанции Р является ангиотензинпревращающий фермент. Обладая широким спектром биологической активности, субстанция Р потенцирует дальнейшее развитие воспаления в коже [14, 16, 19]. Е.А.Орлова предположила, что выраженное повышение концентрации субстанции Р у больных с так называемой психогенной крапивницей свидетельствует о том, что у данной группы пациентов имеет место включение стрессиндуцированной активации нейрогенного воспаления в патогенез заболевания [9]. Оговоримся, что в современном согласительном документе (EAACI, 2009) [30] в классификации нет термина «психогенная крапивница», и мы вряд ли можем его использовать. Высвобождение нейропептидов и манифестиация крапивницы может иметь и центральный генез, когда их высвобождение происходит под действием стрессорных факторов. Активация корковых областей вследствие стресса приводит к изменению производства SP надпочечниками и нисходящими вегетативными волокнами. При этом время между психогенным воздействием и появлением первых признаков заболевания может занимать всего несколько минут. Само по себе обострение кожного процесса является тяжелым психическим стрессом [9]. T.Theoharides, L.Singh полагают, что развитие ХСК реализуется через взаимодействие между иммунной и нервной системами. Симптомы заболевания возникают за счет активации тучных клеток, через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, симпатическую и андренергическую системы, а также нервных окончаний, расположенных в коже [25]. Высказываются предположения, основанные на изучении животных моделей, что активация тучных клеток происходит через рецепторы к кортикотропин-рилизинг-фактору [24]. Введение антикортикотропин-рилизинг-фактора перед стрессом существенно уменьшает активацию тучных клеток. Исследования показали, что базофилы пациентов с ХК дают более выраженный ответ на стимуляцию кортикотропин-рилизинг-фактора, адрено-кортикотропного гормона, а также продемонстрирован более высокий уровень кортизола в сыворотке больных с ХК, что подтверждает гипотезу о существенном вкладе стресса в реализацию механизмов запуска высыпаний [13].

### Коррекция психоэмоциональных расстройств

Базисной терапией ХСК является постоянное применение неседативных антигистаминных препаратов (АГП), в том числе в высоких дозировках. В качестве

комбинированной терапии для коррекции психоэмоциональной сферы пациентов с ХСК наибольшее распространение в практике аллерголога получили гидроксизин и доксепин, что в первую очередь связано с их антигистаминной активностью. В согласительном документе Европейской ассоциации аллергологов доксепин рекомендуется в качестве альтернативы. Начальная доза – 10–25 мг/сут 3 раза в день, назначается совместно с АГП II поколения. Анксиолитик гидроксизин применяется в средней дозе по 50–100 мг/сут и назначается совместно с АГП II поколения.

Помимо этих препаратов в терапии депрессии при ХК возможно использование других антидепрессантов, но по согласованию с врачом-психиатром, подтвердившим у больного диагноз «депрессия». Не стоит, однако, забывать о том, что ряд препаратов способен вызывать неспецифическую гистаминолиберацию, что как следствие может привести к обострению кожного процесса. Подбор терапии антидепрессантами возможен только на фоне применения основных схем лечения крапивницы, включающих в себя в первую очередь АГП. Разработка показаний к применению психоактивных препаратов у данной категории больных является актуальной проблемой и требует дополнительных исследований.

### Задачи врача

В комплексной терапии ХСК помимо адекватно назначаемой фармакотерапии необходимо проведение разъяснительных бесед с больным. Прежде всего перед пациентом нужно ставить реалистичные цели, которые необязательно включают полное устранение симптомов болезни, так как это не всегда возможно. Основной задачей врача при ведении больных с ХК становится выявление фактора или факторов, провоцирующих заболевание, и их устранение. Врач должен предоставить доступную информацию о характере заболевания, длительности, возможных сложностях в диагностике и лечении, малой вероятности атопической природы заболевания, отсутствии жизнеугрожающих состояний при ХСК и малой вероятности развития жизнеугрожающих состояний при ангиоотеках (кроме ангиоотека гортани). Достаточное информирование приводит к установлению контакта между врачом и больным, повышению эффективности лечения. Немаловажным является использование психотерапии. Как иллюстрацию к сказанному приводим клинический пример из собственной практики.

### Клинический пример

*Пациентка К. 29 лет, обследована в условиях аллергологического отделения ГКБ №52 г. Москвы.*

*Диагноз при поступлении:* хроническая рецидивирующая крапивница средней степени тяжести, обострение.

Зудящие уртикарные высыпания беспокоят в течение полугода. Самостоятельно использовала АГП в терапевтических дозах с умеренным положительным эффектом при применении цетиризина. В течение заболевания отмечались «светлые» промежутки до 2 нед, однако в дальнейшем высыпания стали появляться в ежедневном режиме, пациентка отметила уменьшение эффекта от проводимой терапии. По назначению дерматолога применяла препараты депо-глюкокорикостероидов (дипроспан) – практически без эффекта, в связи с чем обратилась за медицинской помощью к аллергологу.

*Из анамнеза.* Подобные высыпания ранее не беспокоили. Аллергологический анамнез не отягощен. Не было отмечено связи между появлением симптомов заболевания и приемом пищи, физическими стимулами. Однако отмечено усиление высыпаний в конце менструального цикла и после эмоциональной нагрузки. Проведен комплекс диагностических мероприятий. В общих анализах крови, мочи, биохимическом анализе

крови, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических отклонений не выявлено. По данным фиброгастроуденоскопии хронический гастрит вне обострения, тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. Проведено исследование щитовидной железы (в том числе гормонального статуса) – патологии не обнаружено. Диагностический тест с аутосывороткой – отрицательный.

*Диагноз:* ХСК, течение средней степени тяжести, обострение.

Пациентке после подписания информированного согласия была назначена терапия АГП в высоких дозах (цетиризин 40 мг/сут), ранитидин 150 мг 2 раза в сутки. Однако клинического эффекта достигнуто не было: сохранялись высыпания в прежнем объеме, появились рецидивирующие отеки век, губ. С целью купирования данных состояний использовались системные глюкокортикоиды коротким курсом. У больной были отмечены нарастание эмоциональной напряженности, страха перед заболеванием, ощущение безвыходности ситуации, отсутствие настроенности на продолжение терапии. Учитывая нарастающую невротизацию, усиливающиеся симптомы заболевания, в дополнение к основной базисной терапии назначена терапия гидроксизином в дозе 100 мг/сут с положительным эффектом. Однако в дальнейшем базисная терапия данным препаратом оказалась невозможна в связи с профессиональной деятельностью пациентки, требующей повышенной координации и внимания.

Дальнейшая коррекция терапии осуществлялась совместно с врачом-психиатром. При обследовании выявлено, что по шкале тревоги пациентка набрала 13 баллов, по шкале депрессии – 10. Из анамнеза стало известно, что больная длительно находилась в состоянии психотравмирующей ситуации, включающей в себя стресс, связанный как с работой, так и личной сферой.

Пациентке решено начать вводную терапию с применением бензодиазепиновых препаратов (фенозепам в дозе 0,25 мг 2 раза в день) в течение 1 мес и курс психотерапии с вовлечением врача-психиатра.

Кроме того, врачом-аллергологом проводились занятия, направленные на разъяснение пациентке сути заболевания, путей преодоления обострений, страха перед осложнениями, самоограничениями в качестве жизни. Оценка тяжести течения крапивницы проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы и дневника больного крапивницей. В течение 1-й недели терапии была отмечена значительная положительная динамика: практически полное отсутствие зуда, уменьшение количества высыпаний более чем в 2 раза. В течение последующих 2 нед наступила ремиссия заболевания. В дальнейшем (спустя 1 мес) отменена терапия психотропными препаратами. После отмены бензодиазепинов рецидива заболевания не произошло. Пациентке сохранена терапия с применением АГП II поколения в высоких дозах (цетиризин 20 мг/сут) в течение 3 мес, затем доза была уменьшена в 2 раза, в настоящий момент пациентка получает цетиризин 10 мг/сут. Попытка отмены терапии до настоящего момента не предпринималась.

### Заключение

Таким образом, лечение пациентов с ХСК должно проводиться целым рядом специалистов, включающих в себя не только аллергологов и дерматологов, но и неврологов и психиатров. Необходим комплексный подход к лечению и обследованию пациентов с разработкой реабилитационных программ, направленных на адаптацию больных. Важным в понимании крапивницы остается и выяснение причин, ее провоцирующих. Возможно, что у ряда пациентов ХСК сформировалась как психосоматическое заболевание, однако этот вопрос остается открытым и требует дальнейшего из-

учения. Будущие исследования должны установить вклад психосоциальных факторов в механизм патогенеза и обострения ХК, а также изучить возможные варианты коррекции психоэмоциональной и поведенческой сферы пациента с данным заболеванием для разработки новых подходов к его терапии.

#### Литература

1. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. *Нейропептиды. В кн.: Нейрохимия*. Под ред. И.П.Ашмарина, П.В.Стукалова. М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996.
2. Горячина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. *Крапивница. Дерматовенерология*. 2003; 9.
3. Громов Л.А. *Нейропептиды*. Киев: Здоровье, 1992.
4. Данилычева И.В., Ильина Н.И. *Качество жизни у больных крапивницей и атопическим дерматитом*. *Cons. Med.* 2001; 3 (4).
5. Иванов О.Л., Львов А.Н., Острицко В.В. и др. *Психодерматология: история, проблемы, перспективы*. *Рос. журн. кожн. и венерол. болезней*. 1999; 1.
6. Львов А.Н. *К вопросу о психосоматических заболеваниях в дерматологии. Психиатрия и психофармакология*. 2004; 6.
7. Некрасова Е.Е., Развалеева А.В., Малюжинская Н.В. *Разработка русской версии опросника су-q2ol для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей*. Саратовский науч.-мед. журн. 2010; 6 (3).
8. Никитина И.В., Тарасова М.В. *Хроническая крапивница*. РМЖ. 2008; 8: 542.
9. Орлова Е.А., Молотилов Б.А. *Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы*. Практическая медицина. 2011; 3.
10. Передельская М.Ю., Дробик О.С., Горячина Л.А. *Возможности терапии хронической рецидивирующей крапивницы омулизумабом. Эффективная фармакотерапия*. 2012; 1.
11. Ревякина В.А., Агафонов А.С., Сенцова Т.Б. и др. Участие нейропептидов и  $\beta$ -эндорфина в патогенезе атопического дерматита. Оценка эффективности левоцетиризина и его влияние на уровни нейропептидов у детей с атопическим дерматитом. *Рос. аллерг. журн.* 2010; 2: 72–8.
12. Хагаманова И.В., Плакова О.В. Роль стрессовых факторов в развитии хронической крапивницы. Вестн. последипломного мед. образования. 2001; 2.
13. Ben-Shoshan M, Blidnerman I, Raz A. *Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review*. *Allergy* 2013; 68.
14. Borici-Mazi R, Kouridakis S, Kontou-Fili K. *Cutaneous responses to substance P and calcitonin gene-related peptide in chronic urticaria: the effect of cetirizine and dimethindene*. *Allergy* 1999.
15. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. *Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38.
16. Fantini F, Magnoni C, Pincelli C, Gianetti A. *Neurogenic inflammation and the skin: neural modulation of cutaneous inflammatory reactions*. *Eur J Dermatol* 1995.
17. Guilet, Garcia C, Guilet G. *Urticaria et psychisme: Du constat clinique aux neuropeptides*. *J Nat Soc Fr Allergol Immunol Clin. Toulouse avr*, 1998.
18. Guiller G, Chanal I. *Urticaria chronique*. *Real Ther Dermatol* 1998; 74.
19. Hashiro M, Okumara M, Anxiety. *Depression and psychomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity*. *J Derm Science* 1997; 14 (1).
20. Korczynska P, Pietras T. *Impact of chronic idiopathic urticaria on patients' sexuality*. 4th international consensus meeting on urticaria, Berlin 2012.
21. Megrouther A, Ahmad FS. *Apeliminary report: the changes in the neuropeptide cgrtoining epidermal innervation in respons to inflametion reactions elicited in human breast skin*. *R Coll Surg Edinb* 1998; 43.
22. Payan DG, Brewster DR, Goetzl EJ. *Stereospecific receptors for substance P on cultured human IM-9 lymphoblasts*. *J Immunol* 1984; 133.
23. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. *No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors*. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (2).
24. Theobarides TC, Donelan JM, Papadopoulou N et al. *Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides*. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25.
25. Theobarides TC, Singh LK, Boucher W et al. *Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects*. *Endocrinology* 1998; 139.
26. Torresani C, Bellafiore S, De Panfilis G. *Chronic urticaria is usually associated with fibromialgia syndrome* 2009; 89.
27. Wyss M. *Froom psychosomatic disorder to autoimmune disease – 50-jare urticaria and Quince edema*. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis*, 1998.
28. Von Restoroff B, Kemeny L, Michel G et al. *Specific binding of substance P in normal human keratinocytes*. *J Invest Dermatol* 1992; 98.
29. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria*. *Allergy* 2009; 64.

Полный список литературы находится в редакции.

———— \* —————

# Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Наблюдательная программа

И.А.Гучев<sup>1</sup>, Е.В.Сафонова<sup>2</sup>, А.Н.Цой<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Филиал №4 ФГУ 1586 Окружной военный клинический госпиталь Московского военного округа Минобороны РФ, Смоленск;

<sup>2</sup>ТКБ №23 им. Медсантруд ДЗ г. Москвы

**Х**ронический обструктивный бронхит характеризуется хроническим, диффузным, неаллергическим воспалением бронхов, ведущим к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу. Он проявляется кашлем, одышкой и ежедневным отделением мокроты в течение по крайней мере 3 мес на протяжении двух последовательных лет, не связанными с поражением других органов и систем [1]. Его неотъемлемое свойство – прогрессирование процесса с каждым обострением, что характеризуется более выраженным, чем в норме, ежегодным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [2–4]. Хронический обструктивный бронхит, как и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), характеризуется также и тем, что помимо необратимого ухудшения легочной функции нарушается состояние других органов и систем. Обострение хронического обструктивного бронхита отмечается у большей части пациентов в среднем 3 раза в год. Для него характерно: усиление кашля, возможное появление или усиление одышки, появление или увеличение количества мокроты, изменение ее характера на гнойный, свистящие дыхание и/или хрипы, возможны общее недомогание, повышение температуры, лейкоцитоз.

Хронический обструктивный бронхит, а также эмфизема легких и некоторые формы бронхиальной астмы (при наличии необратимой бронхиальной обструкции) отнесены в группу ХОБЛ, основной чертой которой являются наличие кашля, гиперсекреция мокроты, одышка, той или иной степени обструкция дыхательных путей, а также прогрессирующее течение с частыми обострениями и постепенным ухудшением газообменной функции легких, обусловленные воспалительной реакцией, которая развивается в ответ на повреждающее действие вдыхаемых микрочастиц – поллютантов [4]. Обязательным маркером является прогрессирование болезни, проявляющееся ежегодным снижением ОФВ<sub>1</sub> > 50 мл.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра хронический бронхит включен в уточненную ХОБЛ под кодом J 44.8.

Хронический бронхит и/или эмфизема, не сопровождающиеся обструкцией, а также бронхиальная астма с полностью обратимой обструкцией исключаются из категории ХОБЛ. Необходимо отметить, что какая-либо нозологическая форма в чистом виде является редкостью. Как правило, бронхит на определенном этапе развития сочетается с эмфиземой и/или астмой. В итоге прогрессирование любого из указанных заболеваний приводит к исчезновению обратимого компонента бронхобструкции, формированию эмфиземы

и деформации дистальных бронхов. На этом этапе, когда патология теряет свою индивидуальность, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, заболевание рассматривается как неуточненная ХОБЛ (J 44.9).

Применение антибактериальных препаратов (АБП) при обострении ХОБЛ является достаточно сложной проблемой, окончательного решения которой не найдено. Рекомендации по антибактериальной терапии (АБТ) обострения ХОБЛ регулярно пересматриваются в связи с регистрацией новых классов АБП и выявлением преимуществ хорошо известных препаратов. Для ведения пациентов с обострением ХОБЛ в разное время предлагались практически все классы АБП. Однако сегодня многие из них утратили свое значение и не рассматриваются как оптимальные средства терапии. Причиной тому являлись разнообразные факторы и прежде всего распространение устойчивых микробов, невозможность обеспечения длительного безинфекционного интервала или плохая переносимость. В связи с этим особый интерес представляют препараты, не только прошедшие проверку временем, но и сохранившие высокую активность в отношении основных возбудителей заболевания.

В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности применения АБП при обострении ХОБЛ. Это связано с высокой частотой спонтанной ремиссии при обострении нетяжелой формы заболевания, что в свою очередь затрудняет оценку результатов терапии. Несмотря на это, в повседневной практике АБТ назначается 85% пациентов [5].

В действительности же АБТ оправдана только при наличии как минимум двух ключевых симптомов бактериального обострения: усиления одышки, появления гнойной мокроты (обязательный критерий) и увеличения объема мокроты [6, 7]. Такие факторы, как частые обострения (4 и более в предшествующий год), ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должной, возраст 65 лет и старше, 1 и более сопутствующее заболевание, в частности застойная сердечная, почечная и печеночная недостаточность, служат вескими аргументами в пользу максимально раннего начала АБТ [8, 9].

Частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50–80% [10–12], а при отсутствии такого признака, как гнойная мокрота, – 15% [13]. При нетяжелых формах заболевания в качестве основных возбудителей обострения (более 60%) выступают вирусы, а также грамотрицательные микроорганизмы – *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и реже – *Enterobacteriaceae*. Причем, согласно ряду клинических исследований, на долю *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* приходится 60% от всех идентифицированных бактерий – веро-

# СУПРАКС®

цефексим



Инструкция по медицинскому применению капсул Супракс® (П N013023/01.19.08.10).  
Инструкция по медицинскому применению гранул для приготовления супспензии  
(П N013023/02.01.06.10).

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.  
109147. Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53, 54, 57.

Для специалистов здравоохранения.

ятных возбудителей обострения ХОБЛ [14, 15]. Роль *Haemophilus* spp. особенно актуальна у курильщиков (отношение рисков 8:1; 95% доверительный интервал 1,9–43) [16]. Одновременно у лиц, страдающих сахарным диабетом, возрастает вероятность клебсиеллезной этиологии заболевания [17]. Меньшее значение (до 18%) в этиологии обострений ХОБЛ отводится *Streptococcus pneumoniae*.

Учитывая преимущественно грамотрицательную этиологию бактериального обострения ХОБЛ, вполне логично предположить, что для лечения инфекции должны применяться препараты, наделенные высоким бактерицидным потенциалом в отношении данных микроорганизмов. Цефиксим – пероральный цефалоспорин III поколения – вполне отвечает этим условиям. Являясь одним из наиболее активных антигемофильных препаратов, цефиксим демонстрирует бактерицидный эффект и в отношении штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину. Именно такие штаммы распространены на территории Российской Федерации [18]. В ранее выполненных сравнительных исследованиях цефиксим продемонстрировал более высокую клиническую эффективность в сравнении с другими пероральными препаратами, в том числе ко-амоксициллом и кларитромицином (уровень доказательности Ib) [19–21].

Целью настоящего наблюдения явилась оценка клинической эффективности цефиксима, оцениваемой по частоте рецидивов инфекции за полугодовой период у лиц с обострением нетяжелой (ОФВ<sub>1</sub>>50% от должной) ХОБЛ.

## Материал и методы исследования

### Дизайн, исследуемая популяция

В наблюдательную программу включали пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет с наличием нетяжелой (без обострения ОФВ<sub>1</sub>>50% от должной, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких – менее 0,7 после ингаляции  $\beta_2$ -агониста [22]) ХОБЛ, с 1–3 обострениями в предшествующий год.

Для минимизации риска привлечения пациентов с не-бактериальной этиологией обострения использованы критерии N.Anthonisen [6], согласно которым все включаемые должны иметь как минимум 2 из 3 ключевых симптома (1 и 2-й тип обострения), недавно (до 7 сут) возникших или прогрессирующих: одышку, гнойную мокроту (обязательный критерий), увеличение объема мокроты. В случае наличия ключевого симптома, но при отсутствии визуально слизистой мокроты материал оценивался микроскопически. При наличии более 25 полиморфнонуклеарных лейкоцитов и менее 10 клеток эпителия мокрота расценивалась как гнойная.

Медицинский осмотр, оценка эффективности терапии и частота рецидивов анализировались повизитно:

1-й визит – скрининг, физическое и параклиническое исследование, начало терапии; 2-й – 6 сут (окончание терапии, ранняя оценка эффективности и переносимости); 3-й – 12 сут (оценка ранних рецидивов и нежелательных реакций – НР); 4-й – 30 сут (точка первичного интереса – оценка клинической эффективности, ранних рецидивов); 5-й – 6-й месяц (точка вторичного интереса – оценка частоты поздних рецидивов).

Включаемые в программу пациенты не имели тяжелой сопутствующей патологии, в том числе суб-/декомпенсированного сахарного диабета, хронической почечной, сердечной и печеночной недостаточности, нейтропении менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , не страдали хроническим алкоголизмом, не имели сопутствующей инфекции, в том числе рентгенологически подтвержденной пневмонии, а также не принимали глюкокортикоиды (10 мг/сут и более в пересчете на преднизолон). К критериям исключения также относились: прием АБП в предыдущий месяц, госпитализация в предшествующие 3 мес, указание в анамнезе на наличие аллергической реакции на пенициллин и непереносимость цефалоспоринов. В наблюдательную программу не включались лица, имеющие высокий риск приобретения устойчивых штаммов пневмококка при длительных контактах с детьми, посещающими дошкольные образовательные учреждения [23].

Удовлетворяющие условиям наблюдательной программы пациенты подвергались рутинному обследованию: оценивался индекс массы тела, выполнена цифровая флюорография в прямой, а при необходимости, в боковой проекции; определялись скорость седиментации эритроцитов, содержание лейкоцитов и эритроцитов, сывороточная концентрация альбумина, креатинина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, выполнялся общий анализ мочи. Показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> определены по данным медицинской документации, а также после применения  $\beta_2$ -агониста, во время 3 или 4-го визита.

Пациенты, прежде всего (до 5 сут) прекратившие лечение без объяснения причин, не явившиеся или не доступные контакту на 4-й визит, исключались из программы наблюдения.

Данное наблюдение не требовало дополнительных, не предусмотренных в стандарте ведения пациентов с обострением ХОБЛ процедур.

### Оценка эффективности

Промежуточная оценка эффективности выполнена с 5 на 6-е сутки терапии. Первичным оцениваемым параметром являлась эффективность терапии на 4-й визит (табл. 1 [24, 25]). Вторичный параметр представлен противорецидивной эффективностью проведенной терапии на 5-м визите.

Таблица 1. Оценка клинической эффективности АБТ по A.Chow (1998 г.)

Клинический ответ	Определение
<b>4-й визит, 30–35-й день</b>	
Выздоровление	Разрешение острых (одышка, кашель, продукция мокроты, гипертермия) симптомов и параклинических признаков заболевания до базового уровня
Неэффективность	Отсутствие динамики или незначительная положительная динамика основных симптомов. Базовый уровень не достигнут
Промежуточный эффект	Пациент принял менее 5 доз исследуемого препарата или развилась внелегочная инфекция, потребовавшая АБТ
<b>5-й визит, 6-й месяц</b>	
Выздоровление	Отсутствие рецидивов у пациентов, лечение которых было расценено на 4-м визите как эффективное
Рецидив	Рецидив у пациентов, лечение которых было расценено на 4-м визите как эффективное
Промежуточный эффект	С 4 по 5-й визит развилась внелегочная инфекция, потребовавшая АБТ, или не связанный с изучаемым заболеванием летальный исход

## Лечение

Планировалась терапия цефексимом (Супракс®) по 400 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 5–6 сут. Отмена препарата осуществлялась при развитии НР, требующих прекращения лечения, при ранней неэффективности терапии, по желанию пациента.

В случае ранней неэффективности терапии или при развитии рецидива до 30 сут пациенты получали терапию моксифлоксацином 400 мг/сут до 5 сут, при позднем рецидиве проводилась терапия амоксициллином/claveulanатом в дозе 625 мг 3 раза в сутки 5–7 сут.

## Статистический анализ

Статистические расчеты, описывающие эффективность цефексима, выполнялись для клинически оцененной на 5-й визит группы пациентов (пациенты, завершившие исследование), а также всех включенных в исследование пациентов. Оценка безопасности выполнена для лиц, вошедших в исследование и получивших не менее одной дозы препарата. Случаи, оцениваемые как промежуточный эффект, отнесены к неэффективности препарата [24]. Для статистического анализа использован программный пакет Epi Info, представленный Центрами по контролю за заболеваемостью (CDC) США, а также встроенная функция математического/статистического анализа программы MS Excel 2010.

Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Качественные признаки представлены в виде долей (%) абсолютного числа. Для количественных показателей, где это необходимо, рассчитан 3-й квартиль ( $Q_3$ ), а также минимум и максимум значения.

## Результаты

Были осмотрены 44 пациента мужского пола с симптомами обострения хронического бронхита (кашель, постоянный или длительностью не менее 3 мес в последние 2 года). Критериям включения соответствовали 32 пациента, из них завершил исследование 31 человек. Вывод из исследования 1 человека был связан с его недоступностью на 2-м и последующих визитах.

Причиной невключения 12 пациентов явилось отсутствие кардинального симптома бактериального обострения – гнойной мокроты (n=7), отказ от участия в исследовании (n=2), отсутствие документированных данных о требуемом показателе ОФВ<sub>1</sub> вне обострения и невозможность оценить показатель в сроки до 3 сут после включения (n=3). Демографические данные приведены в табл. 2.

Все пациенты, включенные в исследование, получили планируемый курс АБТ, за исключением случаев неэффективности препарата. Длительность терапии в группе, где эффективность АБТ на 6-е сутки (2-й визит) была расценена как улучшение, а на 30-е – как эффективность, составила  $5,8 \pm 0,4$  сут; 18% (5/27) пациентов из этой группы самостоятельно отменили терапию на 5-е сутки в связи с отчетливым улучшением, но вне связи с развитием НР.

На 30-е сутки лечения (4-й визит) клиническая эффективность терапии составила 84% (27/32), причем, согласно критериям оценки эффективности, 1 пациент отнесен в группу неэффективности, так как эффект терапии соответствовал понятию «неопределенного». При исключении данного случая клиническая эффективность составила 87% (27/31); рис. 1. Динамика клинических проявлений обострения ХОБЛ у исследуемых пациентов представлена в табл. 3.

Группа неэффективной терапии описывается следующим образом: у 2 пациентов отмечено развитие ранних, до 30 сут, рецидивов (длительность АБТ 6 сут); у 2 оставшихся отмечено сохранение симптомов заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4–5-е сутки терапии цефексимом. Данный факт потребовал назначения на 5-е сутки АБТ, респираторного фторхинолона. В последующем среди пациентов, получивших фторхинолон, случаев рецидивов не отмечено, динамика разрешения симптомов не отличалась от аналогичной в группе цефексима.

Дальнейшее наблюдение за группой пациентов, лечение у которых на 30-е сутки (4-й визит) было расценено как эффективное, выявило развитие рецидивов у 19% (5/27), а при анализе всех пациентов, завершивших исследование, – у 16% (5/31); рис. 2.

Таблица 2. Демографические показатели и данные обследования

Показатель	Все пациенты (n=31)	Группа эффективной терапии на 4-й визит (n=27)	Группа неэффективной терапии на 4-й визит (n=4)	p
Средний возраст (min–max, $Q_3$ )	$57,5 \pm 7,1$ (47–70; 62)	$57,1 \pm 6,7$ (47–70; 61,5)	$60,3 \pm 9,7$ (50–70)	>0,05
Количество обострений в предшествующий год	$1,6 \pm 0,7$ ( $Q_3=2$ )	$1,6 \pm 0,6$ ( $Q_3=2$ )	$2,0 \pm 0,8$	
Сутки от начала обострения до включения	$4,2 \pm 1,6$ ( $Q_3=5,5$ )	$4,2 \pm 1,7$ ( $Q_3=5,5$ )	$3,9 \pm 1,2$	
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного (min–max, $Q_3$ )	$67,0 \pm 5,3$ (56–78; 70)	$67,9 \pm 4,9$ (58–78; 72)	$61,0 \pm 4,7$	

Рис. 1. Клиническая эффективность цефексима при обострении нетяжелой ХОБЛ.

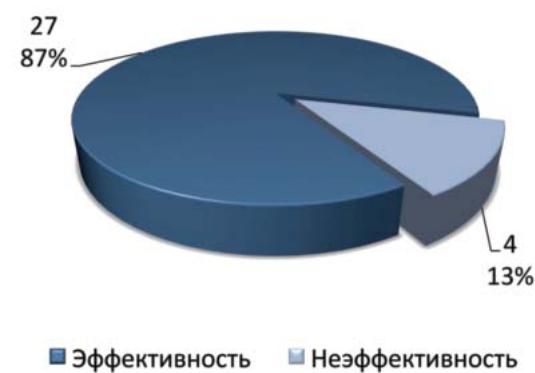
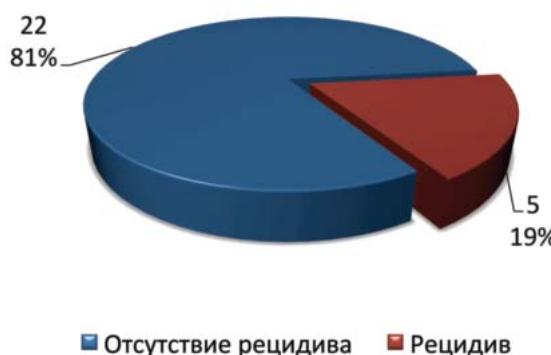


Рис. 2. Рецидивы обострения ХОБЛ с 30 по 180-е сутки наблюдения в группе лиц, завершивших исследование в соответствии с требованиями протокола.



## Нежелательные реакции

Развитие НР отмечено у 19% (6/32) пациентов (табл. 4). До 2-го визита (6 сут) НР развились у 5, со 2-го по 3-й визит – у 1 пациента. Среднее время развития НР от момента начала АБТ составило  $3,4 \pm 1,1$  сут; у 1 пациента НР (послабление стула, уртикарная сыпь, возможно связанные с исследуемым препаратом) развилась на 7-е сутки от начала АБТ. Средняя длительность НР составила  $2,0 \pm 0,7$  сут. Реакции характеризовались как легкие, самостоятельно проходящие, не потребовавшие прекращения АБТ и дополнительного лечения.

## Обсуждение результатов

Современные руководства в качестве средств выбора в программах АБТ обострения ХОБЛ предлагают достаточно широкий спектр препаратов (табл. 5). Основные направления адекватной терапии обострения ХОБЛ включают снижение нагрузки дыхательных мышц и диафрагмы, уменьшение бронхиального воспаления, бактериальной нагрузки и коррекцию гипоксемии. Реализация ряда из приведенных направлений осуществляется в ходе применения АБП.

Ранее считалось, что при обострении нетяжелой ХОБЛ все АБП характеризуются одинаковой эффективностью [7]. В настоящее время достаточно оснований для пересмотра этого положения [26]. Так, в анализе C.Destache и соавт. [27] менее благоприятные результаты лечения отмечены при использовании амоксициллина, эритромицина и тетрациклина. Даже несмотря на то, что при нетяжелой ХОБЛ клиническая эффективность амоксициллина составляет 92% [28], препарат обеспечивает менее продолжительный по сравнению с амоксициллином/claveуланатом и фторхинолонами длительность безмикробного интервала [29]. Незначительно лучшая ситуация наблюдается при использовании цефалоспорина II поколения – цефуроксима. В исследовании, включившем пациентов с «гнойным» обострением и установленной этиологией (*H. influenzae* в 27/48 случаях), неэффективность 10-дневного курса АБТ цефуроксимом отмечена в 17/48 случаях [30]. Невысокую клиническую и микробиологическую эффективность, а также короткий безмикробный интервал у

лиц с сопутствующей патологией продемонстрировал цефуроксим и в сравнительном исследовании S.Chdosh и соавт. [31].

С целью определения потенциала цефексима при лечении острых внебольничных инфекций нижних дыхательных путей выполнен анализ восьми рандомизированных исследований с двумя параллельными группами. Анализировалась эффективность цефексима и препаратов сравнения: амоксициллина, амоксициллина/claveуланата, цефаклора, цефалексина, цефуроксима аксетила [21]. Клиническая эффективность (улучшение и выздоровление) констатирована у 94% пациентов в группе цефексима; аналогичный показатель в группах сравнения варьировал от 97% для цефуроксима аксетила и цефаклора, до 79% – для амоксициллина/claveуланата. К моменту окончания терапии эффективность цефексима составила 92%, микробиологическая эффективность – 94%. В группе пациентов с диагнозом ХОБЛ клиническая эффективность цефексима составила 92%, амоксициллина/claveуланата – 73%. У лиц старше 60 лет выздоровление или улучшение зарегистрировано у 91% пациентов, принимавших цефексим, и у 82% пациентов, которым проводилось лечение амоксициллином/claveуланатом.

Подобные исходы вполне объяснимы, учитывая не всегда достаточную активность препаратов сравнения в отношении *H. influenzae*. С другой стороны, в двойном слепом исследовании (цефуроксим против цефексима), выполненном на искусственно выделенной группе пациентов с пневмококковым обострением ХОБЛ, применение цефуроксими обеспечило более полную эрадикацию возбудителя. Это повлияло и на клиническую эффективность, составившую 94 и 71% [32]. В данном случае следует учитывать более редкую встречаемость пневмококка при обострении ХОБЛ и принимать этот факт во внимание при планировании АБТ.

Оценивая место цефексима при обострении ХОБЛ, можно констатировать, что в большинстве исследований препарат демонстрирует аналогичную полученной в нашем исследовании клиническую эффективность более 80–85%. Как следует из работы R.Quintiliani, а также других исследований, этот показатель не отличается

Таблица 3. Динамика разрешения симптомов обострения ХОБЛ в ходе наблюдения до 30 сут

Симптом	6-е сутки (n=31)	12-е сутки (n=27)	30-е сутки (n=27)
Температура, °C	36,9; 0,2	36,7; 0,2	36,7; 0,2
Гипертермия $\geq 37^{\circ}\text{C}$	48,4% (15)	11,1% (3)	3,7% (1)
Уменьшение интенсивности кашля	54,8% (17)	37,0% (10)	14,8% (4)
Кашель отсутствует	12,9% (4)	59,3% (16)	81,5% (22)
Исчезновение гнойности мокроты	38,7% (12)	88,9% (24)	100% (27)
Уменьшение объема мокроты	67,7% (21)	55,6% (15)	25,9% (7)
Исчезновение мокроты	3,2% (1)	40,7 (11)	74,1% (20)
Одышка	64,5% (20)	48,1% (13)	22,2% (6)

Таблица 4. НР, связанные и возможно связанные с исследуемым препаратом у лиц, включенных в исследование (n=32)

Число человек с НР	Описание НР		
	Послабление стула	Учащение стула 2 раза в сутки и более, боль в околопупочной области	Зуд кожи
6	5	2	1

Таблица 5. АБТ обострений неосложненной ХОБЛ (рекомендации GOLD, 2008)

Характер обострения	Препарат выбора	Альтернатива
Легкое, нет фактора риска неблагоприятного исхода. Пероральная АБТ	$\beta$ -Лактам (пенициллин, амоксициллин), тетрациклин, ко-тимоксазол	Макролид (AZY, CLA, ROXI), цефалоспорин II–III поколения, телитромицин

от эффективности респираторных фторхинолонов и амоксициллина/claveulanата [14, 21, 33, 34]. Именно на этом основании в рекомендациях известного здравом консерватизм немецкого общества Поля Эрлиха препарат рассматривается как средство выбора не только в группе неосложненной, но в ряде случаев осложненной ХОБЛ среди препаратов переключения при проведении ступенчатой терапии [35].

Преимущества цефаксима при бактериальном обострении ХОБЛ обусловлены как его фармакокинетическими, так и фармакодинамическими особенностями. Во-первых, среди пероральных цефалоспоринов цефаксим характеризуется наиболее длительным периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ ), достигающим 3–4, а в некоторых случаях – 9 ч [36–38]. Препарат характеризуется хорошим тканевым проникновением. Концентрация в слизистой бронхов, бронхиальном секрете и мокроте составляет соответственно 35–40% ( $2,4 \pm 0,9$  мкг/мл), 10–20% и 0–4% от концентрации препарата в сыворотке [39–42]. Через 8,4 ч после приема цефаксима накопление препарата в легочной ткани составляет 43%, что обеспечивает концентрацию в пределах 1,3 мкг/мл [43].

С фармакодинамической точки зрения эффективность цефаксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4–5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в очаге инфекции ( $IT > МПК$ ) [44]. Для оптимального бактерицидного эффекта необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50%. С этой точки зрения цефаксим, даже при однократном суточном приеме, обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей: *Haemophilus* spp. (МПК чувствительных штаммов 1 мкг/мл и менее) [45, 46], чувствительного к пенициллину *S. pneumoniae* – PSSP (МПК Ч≤1 мкг/мл) и *M. catarrhalis*.

Помимо клинической и микробиологической эффективности, ключевой характеристикой современного АБП является благоприятный профиль безопасности, а также удобство приема, так как от этих параметров во многом зависит комплайентность проводимой терапии [47, 48]. Высокая приверженность назначенному режиму АБТ – это не только залог высокой эффективности, но и важное условие снижения риска селекции резистентных возбудителей. Частота НР при применении амоксициллина/claveulanата – основного перорального препарата, используемого в лечении обострения неосложненной ХОБЛ, – варьирует от 13 до 56% [49–53], а связанная с НР отмена препарата производится в 4–6% случаев, главным образом из-за диареи и болей в животе [49–51, 54–56]. Как и ожидалось, при применении цефаксима преобладали легкие НР, ассоциированные с органами пищеварения (n=6, 19%), однако не было ни одного случая отмены АБТ, связанной с НР.

## Заключение

Наблюдательное исследование продемонстрировало высокую (84%), соответствующую эффективности других препаратов выбора эффективность цефаксима при вероятном бактериальном обострении нетяжелой ХОБЛ. В течение полугодового периода наблюдения рецидивы обострения ХОБЛ отмечены у 19%, что позиционирует препарат как надежное противорецидивное средство.

Наряду с аминопенициллинами, защищенными ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (ИЗА), цефаксим, имеющий лучший [57], чем ИЗА, профиль безопасности и более удобный в применении, может рассматриваться в качестве средства выбора при лечении обострений неосложненной ХОБЛ у лиц, не имеющих факторов риска инфекций, ассоциированной с пневмококком, устойчивым к пенициллину.

## Литература

1. American Thoracic Society. *Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. Am review respir diseases* 1962; 85: 762–8.
2. Fletcher C, Peto R. *Natural history of chronic constriction of respiratory tract (author's transl)*. *Przeglad lekarski* 1978; 35: 747–52.
3. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. *Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 203–23.
4. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary*. *Am J Respir Critical Care Med* 2013; 187: 347–65.
5. Lindenauer PK, Pekow P, Gao S et al. *Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 894–903.
6. Antonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
7. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006: CD004403.
8. The OMBIRT Consensus Panel. *Outpatient Management of Bacterial Infections in the Lower Respiratory Tract (OMBIRT): Diagnosis, Evaluation, and Antibiotic Selection in the Primary Care Setting*. Atlanta, Ga: American Health Consultants, 2001.
9. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR et al. *Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Critical Care Med* 2004; 169: 1298–303.
10. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. *Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Critical Care Med* 2001; 164: 1618–23.
11. Robde G, Wiethege A, Borg I et al. *Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study*. *Thorax* 2003; 58: 37–42.
12. Qiu Y, Zhu J, Bandi V et al. *Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Critical Care Med* 2003; 168: 968–75.
13. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD*. *Chest* 2000; 117: 1638–45.
14. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martinez-Beltran J et al. *Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefdinir-pivoxil versus cefuroxime-axetil*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1762–7.
15. Fogarty CM, Bettis RB, Griffin TJ et al. *Comparison of a 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of cefprozil for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 851–8.
16. Miravitles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E et al. *Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD*. *Study Group of Bacterial Infection in COPD*. *Chest* 1999; 116: 40–6.
17. Ko WC, Paterson DL, Sagnimeni AJ et al. *Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 160–6.
18. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шлынин К.В. и др. *Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПeГAC-I и ПeГAC-II. Клинико-микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2006; 8: 33–47.
19. Lorenz J, Steinfeld P, Drath L et al. *Efficacy and tolerability of 5 vs 10 day cefixime therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis*. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 13–20.
20. Neu HC, Chick TW. *Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections*. *Chest* 1993; 104: 1393–9.
21. Quintiliani R. *Cefixime in the treatment of patients with lower respiratory tract infections: results of US clinical trials*. *Clin Ther* 1996; 18: 373–90; discussion 2.
22. National Heart, Lung and Blood Institute, World Health Organization. *Workshop report: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2007*. Available from URL: <http://www.goldcopd.org>.

23. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community – acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–72.
24. Chow AW, Hall CB, Klein JO et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl. 1): S62–88.
25. Chodosh S. Clinical significance of the infection – free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231–6.
26. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest* 2007; 132: 447–55.
27. Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ et al. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl. A): 107–13.
28. Georgopoulos A, Borek M, Ridl W. Randomized, double-blind, double-dummy study comparing the efficacy and safety of amoxicillin 1 g bd with amoxycillin 500 mg tds in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 67–76.
29. Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 605–12.
30. White AJ, Gompertz S, Bayley DL et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 680–5.
31. Chodosh S, McCarty J, Farkas S et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 722–9.
32. Zuck P, Petitpretz P, Geslin P et al. Bacteriological eradication of *Streptococcus pneumoniae* from patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: cefuroxime axetil versus cefixime. *Intern J Clin Practice* 1999; 53: 437–43.
33. Arthur M, McAdoo M, Guerra J et al. Clinical comparison of cefuroxime axetil with cefixime in the treatment of acute bronchitis. *Am J Ther* 1996; 3: 622–9.
34. Lieberman D, Schlaeffer F. Once-a-day cefixime versus co-amoxiclav three times daily in the treatment of lower respiratory infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 354–7.
35. Vogel F, Scholz H, al Nawas B et al. Rational use of oral antibiotics. Findings of an expert commission of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2002; 25: 193–204.
36. Blumer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new and old antimicrobial agents for acute otitis media. *Pediatr Infect Disease J* 1998; 17: 1070–5; discussion 99–100.
37. Klepser ME, Marangos MN, Patel KB et al. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharm* 1995; 28: 361–84.
38. Silber DM, Bohaychuk W, Stout M et al. Pharmacokinetics of cefixime in young and elderly volunteers. Workshop. 15th International Congress of Chemotherapy, Jul 87. *Adv Exp Clin Chemother* 1988; 1: 18–20.
39. Stone JW, Linong G, Andrews JM, Wise R. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 221–8.
40. Baldwin DR, Andrews JM, Ashby JP et al. Concentrations of cefixime in bronchial mucosa and sputum after three oral multiple dose regimens. *Thorax* 1990; 45: 401–2.
41. Maesen FP, Costongs R, Davies BI. Concentrations of cefixime in bronchial mucosa and sputum. *Thorax* 1990; 45: 982–3.
42. Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins – a review. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl. E): 13–20.
43. Grellet J, Couraud L, Saux MC, Roche G. Pulmonary diffusion of cefixime in man. *Presse Med* 1989; 18: 1589–92.
44. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis (Suppl.)* 1990; 74: 63–70.
45. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
46. Fenoll A, Robledo O, Lerma M et al. Activity of cefpodoxime and other oral beta-lactams against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 39–44.
47. Kardas P. Non-compliance-some myths, some facts. *Casopis Lekaru Ceskych* 2004; 143: 556–9; discussion 60.
48. Kardas P. Patient non-compliance as a cause of treatment failure. *Pol Merkur Lekarski* 2000; 9: 732–5.
49. Garau J, Tuynholm M, Garcia-Mendez E et al. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 826–36.
50. Henry DC, Riffer E, Sokol WN et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2770–4.
51. Leophonte P, File T, Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir Med* 2004; 98: 708–20.
52. Arrieta JR, Galgano AS, Sakano E et al. Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 78–82.
53. Poirier R, Chardon H, Beraud A et al. Efficacy and tolerability of pristinamycin vs amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of acute community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53: 325–31.
54. File TM, Lode H, Kurz H et al. Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3323–31.
55. Neu HC, Wilson AP, Gruneberg RN. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother (Florence, Italy)* 1993; 5: 67–93.
56. Squier B, Sanchez-Alvarez J, Garcí-Mendez E et al. Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 536–45.
57. Ren X, Liu D, Ding N et al. Safety evaluation of cephalosporins based on utilization and adverse drug events: analysis of two databases in China. *Exp Opinion Drug Safety* 2012; 11: 689–97.

**Индекс лекарственных препаратов:****Цефиксим: Супракс® (Астеллас Фарма Юроп Б.В.)**

# Клинические аспекты антибактериальной терапии при осложнениях острых респираторных вирусных инфекций (лекция по клинической фармакологии)

С.М.Рыкова, Т.Е.Морозова  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в практике врачей-терапевтов, особенно в периоды сезонной заболеваемости, и достигают 90% всех инфекционных заболеваний [1]. Как правило, ведение больных с острыми респираторными заболеваниями не вызывает значительных трудностей в плане диагностики и лечения, поскольку при неосложненном течении длительность заболевания составляет не более 5–7 дней и не требуется назначения системной антибактериальной терапии. Гораздо сложнее ориентироваться в ситуациях, когда к банальному течению вирусной инфекции присоединяются бактериальные осложнения (5–15%) [1–3]. К наиболее частым бактериальным осложнениям ОРВИ относят:

- острый бактериальный синусит;
- острый бактериальный средний отит;
- внебольничную пневмонию;
- обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Практически все больные с бактериальными осложнениями ОРВИ проходят лечение амбулаторно. Лечение не ограничивается назначением только симптоматической терапии, а требует выбора антибактериального препарата. Эта задача трудна и ответственна, поскольку из огромного количества существующих на сегодняшний день антибактериальных средств необходимо выбрать препарат, обладающий широким спектром действия, оптимальной фармакокинетикой и благоприятным профилем безопасности.

## Бактериальные осложнения

О присоединении бактериальной флоры свидетельствуют изменение клинической картины заболевания, появление гнойных выделений из носа, боли и болезненность при пальпации в проекции синусов, лихорадка, головная боль, появляются или усиливаются боли в ухе, нарастают явления интоксикации. Чаще всего этиологическими агентами бактериологических осложнений являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а также атипичные возбудители *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [4]. Более подробно мы рассмотрим особенности и преимущества макролидов в терапии бактериальных осложнений ОРВИ.

## Общая характеристика макролидов

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин) [4].

Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков

и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы) [4].

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Механизм их действия связан со взаимодействием с 23S РНК-компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S-субъединицы мембраноассоциированных рибосом бактериальных клеток. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакций транслокации и транспептидации, вследствие этого нарушается нормальный процесс синтеза бактериального белка [4, 5].

Макролиды обладают широким спектром antimикробной активности и оказывают бактериостатическое действие в отношении грамположительных кокков (включая анаэробы), за исключением энтерококков. Важной особенностью макролидных антибиотиков является воздействие на внутриклеточные возбудители, такие как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *Corynebacterium diphtheriae*. В высоких концентрациях макролиды оказывают бактерицидное действие на β-гемолитические стрептококки группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Некоторые микрорганизмы, например *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивы к прямому антибактериальному действию макролидов [4, 6].

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых. Они хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в разных тканях и органах (в том числе в органах респираторного тракта), особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Макролиды являются одной из самых безопасных групп antimикробных препаратов. Помимо прямого антибактериального действия макролиды обладают иммунотропными и противовоспалительными эффектами [4]. Новые макролиды (азитромицин, кларитромицин) обладают новыми фармакокинетическими параметрами, заключающими в их высокой стабильности в кислотной среде, меньшей зависимостью биодоступности от приема пищи и хорошей переносимостью, что выгодно отличает их от представителей предыдущих поколений, например препарата с 14-членным лактонным кольцом – эритромицина [7].

## Азитромицин

Один из представителей группы макролидов – азитромицин. Это полусинтетический антибиотик, первый представитель подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов, имеющих 14-членное лактонное кольцо. Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10-м атомами углерода. Структурная

перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата – в 300 раз по сравнению с эритромицином. Кроме повышенной устойчивости к действию соляной кислоты азитромицин, по сравнению с эритромицином, имеет улучшенные фармакокинетические свойства, широкий спектр антимикробной активности и характеризуется улучшенным профилем безопасности [6].

Среди макролидов азитромицин наиболее активен против *H. influenzae*, включая  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы, и по эффективности в отношении данного патогена в 2–8 раз превосходит эритромицин. При остром среднем отите, остром риносинусите, обострении ХОБЛ и внебольничной пневмонии азитромицин назначается в дозе 500 мг/сут на протяжении 3 дней, при остром тонзиллофарингите возможны 2 схемы применения: 500 мг на протяжении 3 дней или 500 мг в первый день, а затем по 250 мг в течение 4 дней [4, 6].

### Механизм действия и фармакокинетика

Фармакокинетика азитромицина хорошо изучена и представлена во многих работах [6, 8]. Наиболее важными фармакокинетическими свойствами азитромицина являются высокая кислотоустойчивость; внутриклеточное накопление; медленное высвобождение; большой период полувыведения.

Наиболее высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий альвеол, экссудате среднего уха. Именно там они намного превышают минимальную подавляющую концентрацию для большинства бактериальных возбудителей, вызывающих инфекции данной локализации. Накапливаясь в большом количестве в фагоцитах, азитромицин с помощью этих клеток транспортируется в очаг воспаления, где происходит постепенное высвобождение препарата. Азитромицин имеет очень большой период полувыведения – от 2 до 4 сут (в среднем 68 ч), благодаря чему эффективная концентрация препарата в тканях сохраняется в течение 4–7 дней после завершения курса лечения.

Метаболизм макролидов в печени проходит через систему цитохрома Р-450, состоящую из трех основных групп изоферментов, каждая из которых в свою очередь включает свой ряд подгрупп. Макролиды проходят метаболические превращения преимущественно через изофермент СYP3A4, который также обеспечивает окислительную биотрансформацию многих других лекарственных препаратов (например, теофилина, кофеина, циклоспорина), что может приводить к развитию побочных эффектов ввиду высокой вероятности конкуренции за одни и те же ферментные системы.

Наиболее сильными ингибиторами цитохрома Р-450 являются 14-членные макролиды, которые в процессе своей биотрансформации могут превращаться в особые нитрозоалкановые формы с образованием стабильных неактивных комплексов. Таким образом, происходит ингибирование микросомальной оксидазной системы, результатом чего может быть замедление метаболизма многих других лекарств, назначаемых одновременно с данными макролидами. Азалиды и 16-членные макролиды характеризуются значительно более низкой способностью к образованию нитрозоалкановых соединений, и, следовательно, их влияние на метаболизм других препаратов менее вероятно. Азитромицин гораздо в меньшей степени, чем другие макролиды, ингибирует цитохром Р-450 [9].

### Эффективность

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о сравнимой клинической и бактериологической эффективности макролидов (азитромицин, кларитромицин),  $\beta$ -лактамов (амоксициллин, защищенные

пенициллины) и респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) у больных с инфекционным обострением ХОБЛ и внебольничной пневмонией, а также с инфекциями верхних дыхательных путей.

В метаанализе I.Siempes и соавт., объединившем 19 рандомизированных клинических исследований – РКИ (7405 больных с бактериальным обострением ХОБЛ), было показано, что клиническая эффективность антибактериальной терапии макролидами не уступала таковой при применении хинолонов (отношение шансов – ОШ 0,94; 95% доверительный интервал – ДИ 0,73–1,21) и амоксициллина/клавуланата – АМК (ОШ 1,70; 95% ДИ 0,72–4,03) [10].

При изучении сравнительной клинической и бактериологической эффективности азитромицина (500 мг в 1-й день и 250 мг в последующие 4 дня) и левофлоксацина (500 мг ежедневно в течение 7 дней) у больных с обострением ХОБЛ получены сопоставимые результаты клинической (89 и 92% соответственно) и бактериологической (96 и 85% соответственно) эффективности [11].

В другом РКИ при лечении пациентов с обострением хронического бронхита была продемонстрирована эффективность и безопасность азитромицина (500 мг/сут 3 дня), сравнивая с таковой у моксифлоксацина (400 мг/сут 5 дней). На 10–12-й день лечения эффективность составила 90 и 90% соответственно, а на 22–26-й день лечения – 89 и 73% соответственно [12].

Метаанализ эффективности лечения 3994 пациентов с внебольничной пневмонией азитромицином (n=1609), АМК (n=268), левофлоксацином (n=1406) и моксифлоксацином (n=657) не показал значимых различий между исследуемыми препаратами по клинической эффективности [13].

По данным R.Paris и соавт., в РКИ были продемонстрированы сопоставимые результаты по клинической эффективности азитромицина и АМК у пациентов с внебольничной пневмонией: 92,6 и 93,1% соответственно (среднее различие – 0,48%; 95% ДИ 5,66–4,69), а также по бактериологической эффективности: 91,4 и 90,9% соответственно (среднее различие 0,52%; 95% ДИ 10,81–11,85). Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями были гастроинтестинальные симптомы, которые зарегистрированы у 25,0% пациентов, получавших азитромицин, и у 16,7% пациентов, получавших АМК [14].

По результатам изучения базы данных Cochrane с января 1996 по июль 2007 г. и базы данных EMBASE с января 1974 по июль 2007 г., были проанализированы 15 РКИ, в которых сравнивалась эффективность азитромицина и АМК у больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Обобщенный анализ показал, что не было существенных различий по клинической эффективности на 10–14-й день терапии (относительный риск – ОР 1,09; 95% ДИ 0,64–1,85) и бактериологической эффективности (ОР 0,95; 95% ДИ 0,87–1,03) [15].

В очередном РКИ показана сопоставимость азитромицина и АМК как по клинической эффективности у детей в возрасте от 3 до 48 мес с острым средним отитом: 80,5 и 84,5% соответственно (среднее различие 3,9%; 95% ДИ 10,4–2,6), так и по бактериологической эффективности: 82,6 и 92% соответственно ( $p=0,050$ ). При этом побочные реакции на применение АМК были существенно чаще и выражались в развитии дерматита и диареи [16].

B.Biner и соавт. в проведенном РКИ также показали сопоставимые по клинической эффективности результаты лечения детей с острым средним отитом цефтриаксоном (85,3%), азитромицином (87,1%) и АМК (87,2%). После окончания лечения ни в одной группе пациентов не было зафиксировано рецидива заболевания. Побочные эффекты на лечение проявлялись гастроинтестинальными расстройствами [17].

При лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита азитромицином или цефалоспорином III поколения (цефакапен) в РКИ были получены сравнимые показатели эффективности к 8-му дню лечения пациентов: 97,7 и 95,8% соответственно ( $p=0,66$ ) [18].

По данным B.Marple и соавт., полученным в РКИ, применение азитромицина у пациентов с острым синуситом позволило достичь улучшения клинической картины к 5-му дню у 29,7% пациентов, принимавших азитромицин, и у 18,9% пациентов, принимавших АМК (среднее различие 10,8%; 95% ДИ 3,1–18,4%) [19].

В международном двойном слепом РКИ применения азитромицина (2 г однократно) и левофлоксацина (500 мг/сут 10 дней) у взрослых с острым бактериальным синуситом не выявлено различий по клинической (94,5 и 92,8% соответственно) и бактериологической эффективности и безопасности [20].

## Профиль безопасности

В амбулаторных условиях, в отличие от стационара, отсутствует перманентное наблюдение медицинского персонала за пациентом и, соответственно, ограничены возможности по раннему выявлению побочных действий при использовании лекарственных средств (ЛС) и проведению своевременной коррекции. В данных условиях риск развития нежелательных лекарственных явлений должен быть сведен к минимуму.

Макролиды имеют ряд преимуществ и в первую очередь – это безопасность. При использовании макролидов аллергические реакции возникают значительно реже, чем при применении  $\beta$ -лактамов. Поэтому при отягощенном аллергологическом анамнезе макролиды целесообразно использовать уже на первом этапе лечения. Значимым преимуществом макролидов является их неактивность в отношении кишечной палочки. Поэтому в отличие от цефалоспоринов II–III поколения и пенициллинов макролиды не оказывают значимого влияния на нормальную микрофлору кишечника при приеме внутрь.

В наиболее крупном метаанализе (6600 пациентов) безопасности азитромицина, охватывавшем все возрастные категории (61% – старше 16 лет, 39% – младше 16 лет), азитромицин хорошо переносился как молодыми, так и пожилыми пациентами.

Нежелательные реакции были отмечены у 15,4% пациентов, причем в основном (12,6%) со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (диарея, боли в животе, тошнота), а аллергические реакции (преимущественно кожные высыпания) наблюдались менее чем у 1% пациентов [21]. Редко или очень редко наблюдаются изменения со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость и др.), изменения лабораторных показателей (уровень печеночных ферментов и др.), аллергические реакции (кожная сыпь, отек Квинке и др.), развитие вагинального кандидоза и интерстициального нефрита [6, 8, 22]. Необходимость отмены препарата вследствие развития нежелательных явлений в среднем не превышала 0,8% [23].

## Гепатотоксичность

В июле 2010 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) опубликовало список ЛС, применение которых ассоциировалось с риском развития серьезных нежелательных явлений. В этот список были отнесены азитромицин и кларитромицин в связи со случаями развития острой печеночной недостаточности [24, 25]. Однако прямой связи приема данных препаратов и развития реакций гепатотоксичности выявлено не было. Кроме того, обсуждались возможности одновременного приема гепатотоксичных препаратов и наличие соматических заболеваний. У азитромицина курсовая доза составляет 1500 мг, что по сравнению с другими мак-

ролидами является минимальной, а также азитромицин не образует комплексы с цитохромом Р-450, в связи с чем снижается риск образования токсичных метаболитов и развития лекарственных взаимодействий [26, 27]. Несомненно, имеют место холестатические гепатиты, которые развиваются по механизму идиосинкразии. Данный механизм развития лекарственных поражений может развиваться на фоне применения любого ЛС. Однако говорить о прямой связи применения азитромицина и развития гепатотоксичности не представляется возможным, что находит подтверждение в клинических исследованиях. У взрослых пациентов, согласно данным анализа 7 проспективных и ретроспективных исследований, посвященных изучению гепатотоксичности ЛС, азитромицин не упоминался [28]. В ряде работ, посвященных разбору клинических случаев гепатотоксичности, упоминается о развитии обратимого внутривеночного холестаза у пациентов с факторами риска [29–32]. У детей прием азитромицина сопровождался бессимптомным повышением активности печеночных ферментов [33]. В базе данных Всемирной организации здравоохранения (VigiBase) сообщения о серьезных лекарственных поражениях печени у детей и подростков, получавших азитромицин, отсутствуют [34]. Единичные зарегистрированные случаи гепатотоксичности азитромицина не должны ограничивать его применение в клинической практике.

## Влияние на сердечно-сосудистую систему

Одним из нежелательных побочных эффектов, возникающих на фоне применения антимикробных препаратов, является удлинение интервала QT и развитие аритмии (например, пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de Pointes – TdP). Осложнения могут развиваться на фоне некоторых антиаритмиков, при использовании антигистаминных препаратов, антидепрессантов, нейролептиков, антипсихотических средств,  $\beta$ -адреноблокаторов, противомалярийных препаратов, ингибиторов обратного захвата серотонина, некоторых вазодилататоров и антимикробных препаратов [35, 36].

По данным Системы сообщения о нежелательных явлениях (Adverse Event Reporting System – AERS) FDA с января 2004 по декабрь 2008 г. было зарегистрировано 374 случая развития TdP-тахикардии на фоне применения антимикробных препаратов. В группе макролидов за период с 1970 по 1996 г. FDA было зарегистрировано 346 случаев сердечных аритмий, связанных с применением эритромицина. В 49 случаях были зарегистрированы жизнеугрожающие аритмии (вентрикулярные тахикардии, TdP-тахикардия, трепетания желудочков), в части случаев с летальным исходом. В экспериментальном исследовании наиболее выраженный аритмогенный потенциал был выявлен у эритромицина и кларитромицина, в меньшей степени – у азитромицина и рокситромицина [37]. В проспективном исследовании FStrle и соавт. среди 47 пациентов в возрасте от 19 до 77 лет, которым назначался азитромицин по поводу мигрирующей эритемы на протяжении 5 дней курсовой дозой 3 г, было отмечено минимальное удлинение интервала QT – на 6–13 мс через 7–14 дней после начала применения азитромицина, но ни в одном случае не наблюдалось развития аритмии [38]. Согласно данным N.Santos и соавт. на фоне применения азитромицина имеется 6 сообщений о развитии аритмий без развития жизнеугрожающих состояний. Только в одном сообщении описан 1 случай развития жизнеугрожающей брадиаритмии на фоне передозировки азитромицина у 9-месячного ребенка [39]. Кроме того, по данным J.Simkó и соавт. удлинение интервала QT на фоне применения антибиотиков связано с множественными факторами риска, такими как лекарственные взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствую-

щая патология сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения [9].

## Проблема резистентности

Устойчивость микроорганизмов к макролидам в основном определяется модификацией мишени их действия вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы эритромицинрезистентности и активным выведением препарата (эффлюксом) из микробной клетки. Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды теряют способность связываться с рибосомами (MLSБ-фенотип резистентности), а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости ( $>32$ – $64$  мг/л). Данный механизм резистентности характерен для *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp. и *Bacteroides* spp. В результате эффлюкса макролидов из микробной клетки (М-фенотип резистентности) формируется устойчивость микроорганизмов к 14- и 15-членным макролидам, но этот тип резистентности менее выражен, чем MLSБ-фенотип. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. [4].

В России с 1999 по 2009 г. проводилось многоцентровое проспективное исследование антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* ПeГAC. В рамках этого исследования было выполнено три проекта: ПeГAC I (1999–2003 гг.), ПeГAC II (2004–2005 гг.), ПeГAC III (2006–2009 гг.). Большинство пневмококков были выделены из мокроты, аспириата синуса, отделяемого среднего уха, плевральной жидкости, бронхоальвеолярного лаважа и эндотрахеального лаважа. Результаты исследования ПeГAC 1999–2009 гг. позволяют с уверенностью говорить о высокой активности макролидов в нашей стране [21]. Резистентность пневмококков к азитромицину в период с 1999 по 2009 г. в целом не изменилась и не превышала 8,2% [40].

## Иммунотропные и противовоспалительные свойства

Во многих исследованиях было подтверждено, что макролиды оказывают иммуномодулирующее действие путем подавления хемотаксиса клеток в очаге воспаления, снижения выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-8, ИЛ-5, ИЛ-6, гранулоцито-макрофаго-колониестимулирующего фактора, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), увеличения синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-6 и ИЛ-1). Существуют доказательства того, что макролиды индуцируют апоптоз нейтрофилов, ингибируют экспрессию молекул адгезии и продукцию свободных радикалов, подавляют эозинофильное воспаление, угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов. Иммунотропные свойства макролидов проявляются при их длительном приеме (не менее 12 нед) в низких дозах [41].

## Способность влиять на биопленки

Бактериальные биопленки представляют собой хорошо взаимодействующие между собой сообщества бактериальных клеток, формирующихся на биологических или искусственных поверхностях, например на слизистой оболочке среднего уха или на внутривеноз-

ном катетере. После адгезии бактерий вырабатывается слизисто-полимерный слой, включающий липополисахариды, протеогликаны, гликопротеиды, эндо-полисахариды, аналогичные веществу клеточной стенки, гликокаликса и капсул бактерий, который защищает бактерии, находящиеся в составе биопленки, способствует их росту и размножению. Таким образом, бактерии в составе биопленок отличаются значительно более высокой устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, в том числе и к воздействию антимикробных препаратов [42]. Развитие биопленки происходит непрерывно, в результате деления от биопленки отрываются отдельные бактериальные клетки, приводящие в конечном итоге к формированию новых биопленок и поддержанию хронического инфекционного и воспалительного процесса. Сообщество микроорганизмов организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и внешним миром [43]. Последнее получило специальное определение как социальное поведение микроорганизмов – *Quorum sensis* [44, 45].

Особо нужно остановиться на способностях гемофильной палочки (*H. influenzae*) формировать биопленки. Показано, что формирование биопленок играет важную роль в патогенезе рецидивирующего и хронического среднего отита, хронического риносинусита и полипоза придаточных пазух носа, тонзиллита и аденоидита, прогрессирования и развития инфекционных обострений ХОБЛ [46–50].

По данным T.Starner и соавт., субингибирующие концентрации азитромицина (0,125 мг/л) препятствуют образованию биопленки нетипируемыми штаммами *H. influenzae*, а также способствуют уменьшению уже сформированной биопленки [51]. Примечательно, что воздействие на биопленку проявлялось на все штаммы *H. influenzae*, как у чувствительных к азитромицину, так и у мутантных, нечувствительных. Иммуномодулирующие свойства азитромицина способствуют подавлению хронического воспаления и связанного с ним повреждающего воздействия бактериальных патогенов на пораженные ткани [52, 53].

## Заключение

Преимущества азитромицина по влиянию на грамотрицательную флору, особенно на *H. influenzae*, устойчивость в кислой среде, значительно более высокие и стабильные концентрации в тканях, длительный период полуыведения с возможностью приема 1 раз в день, короткий курс лечения, низкая частота нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий делают его одним из предпочтительных практическими врачами в лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей. Его применение позволяет существенно упростить лечение инфекций, улучшить приверженность терапии пациентов и тем самым повысить эффективность антибактериальной терапии.

Список использованной литературы находится в редакции.

# Целесообразность применения местных препаратов при лечении инфекций ЛОР-органов

О.А.Егорова

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ

**В** структуре общей заболеваемости взрослого и детского населения значительную часть составляют заболевания ЛОР-органов [1]. Верхние дыхательные пути (ВДП) – входные ворота для патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции ЛОР-органов. Острый и хронический ринофарингит, аденоидит, острый тонзиллит (ангина) являются наиболее распространенными нозологическими формами, с которыми встречаются как оториноларингологи, так и терапевты, и педиатры. Пусковым моментом в развитии острых воспалительных заболеваний ВДП обычно является вирусная инфекция, которая «прокладывает путь» бактериальной инфекции. Большинство пациентов с неосложненными формами инфекций ВДП леченется в амбулаторных условиях, без постоянного медицинского наблюдения, и от правильного выбора терапии во многом зависит результат лечения. Следовательно, актуальность оптимизации терапии антимикробными препаратами в оториноларингологии, как и других специальностях, не вызывает сомнения [2].

## Терапевтический подход

Выбор противовоспалительной терапии, вид применения (местно или системно), продолжительность курса лечения порой на практике являются не стандартным, а произвольным процессом как для лечащего врача, так и для больного [3]. Довольно часто практикующему врачу приходится назначать лечение, как правило, не только при отсутствии данных микробиологического исследования, но даже без перспективы верификации возбудителя. Становится обоснованным назначение как системной, так и местной терапии инфекций ЛОР-органов, которая должна приводить к выздоровлению больного, а при обострении хронических инфекций – увеличивать продолжительность безрецидивного периода [4].

При назначении терапии инфекций ЛОР-органов врач должен ответить на следующие вопросы:

- Данные нарушения вызваны инфекцией или симптоматическим проявлением каких-то других состояний (аллергия, неинфекционное воспаление, механическое повреждение слизистой оболочки, воздействие табачного дыма, заболевания других органов и систем и т.д.)?
- Какие микроорганизмы вызвали инфекцию: вирусы, бактерии, грибы?
- Нужен ли антибиотик в данном конкретном случае или можно ограничиться симптоматической терапией? Хорошо известно, что ряд инфекций ЛОР-органов не требует назначения антибиотиков, так как частота выздоровления у пациентов, получавших антибиотики или плацебо, одинакова [5].
- Каковы фармакодинамика и фармакокинетика препарата, в какой концентрации он проникает в очаг инфекции?
- Какие наиболее вероятные нежелательные лекарственные реакции может вызвать лекарственный препарат, нет ли среди них опасных для жизни?
- Насколько препарат удобен для приема?
- Каковы фармакоэкономические показатели [6]?

## Этиопатогенез

Вирусы и бактерии играют важную роль в этиологии инфекции ЛОР-органов. Самыми распространенными инфекциями ВДП являются острые респираторные заболевания (ОРЗ). Наиболее часто ими болеют дети, некоторые более трех раз в год, независимо от сезона [7]. Среди них немало пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом, аденоидитом, рецидивирующими отитом. Любое ОРЗ сопровождается у таких пациентов обострением основного заболевания и нередко – развитием бактериальных осложнений. Глотка является входными воротами для большинства патогенных микроорганизмов, поэтому боль в горле – чрезвычайно распространенный симптом, который заставляет пациентов обращаться за помощью к врачу. В среднем каждый 10-й пациент на приеме у врача – это пациент с болью в горле [1]. Разумеется, во время эпидемии ОРЗ таких пациентов становится гораздо больше. В подавляющем большинстве случаев ОРЗ имеет вирусную природу, поэтому неосложненные случаи болезни не требуют проведения системной антибактериальной терапии (АБТ). Наиболее важным является применение местных противовоспалительных препаратов при раннем их назначении – не позже чем на 2–3-е сутки заболевания респираторной инфекцией, т.е. в период становления бактериального процесса. В данном случае местная терапия играет роль превентивной терапии бактериальных осложнений острой вирусной инфекции [7]. Механизм развития воспалительного процесса в патологии ЛОР-органов является одним из важнейших факторов, с которыми необходимо бороться. Ведь и при вирусной, и при бактериальной инфекции повышается продукция простагландинов (ПГ) – ключевых медиаторов воспаления, ответственных за возникновение такого симптома, как боль в горле, и других клинических и фарингоскопических признаков, которые обычно наблюдаются при фарингите или тонзиллите.

У взрослых людей и у детей старшего возраста наиболее распространенными являются диффузное воспаление слизистой оболочки глотки и поражение небных миндалин, или тонзиллофарингит [8]. Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является одной из наиболее частых инфекций, встречающихся в амбулаторной практике [9]. Среди бактериальных возбудителей ОТФ ведущая роль принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) – 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% – у взрослых. У 5% пациентов ОТФ могут вызывать стрептококки групп С и G, более редко – другие бактерии. В то же время у 30–60% взрослых и 15–40% детей ОТФ может иметь вирусную этиологию (табл. 1) [8, 9]. В соответствии с современными требованиями дифференциальная диагностика ОТФ должна проводиться с учетом клинико-эпидемиологических данных, а также результатов микробиологического исследования и быть направлена прежде всего на выявление БГСА-этиологии инфекции как наиболее опасной с точки зрения отдаленных последствий для пациента [1, 2].

**Таблица 1. Этиология острого тонзиллита и фарингита [8, 9]**

Бактерии	Частота, %
Стрептококки группы А	15–30
Стрептококки групп С, G	5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<1
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<1
Вирусы	40–42

**Диагностические тесты**

Перед лечащим врачом стоит сложнейшая задача дифференциации ОТФ предположительно вирусной или бактериальной природы. Согласно современным представлениям при тяжелом состоянии пациента показано проведение диагностических тестов, позволяющих дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции. Наиболее надежным маркером бактериального воспаления является уровень прокальцитонина [10]. Существенным подспорьем для врача могут также служить иммунохроматографические экспресс-тесты для выявления антигенов определенных возбудителей – БГСА (Стрептагест), пневмококка, легионелл, адено-вирусов, вирусов гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса и т.д. Применение этих тестов позволяет с высо-

кой специфичностью в течение нескольких минут подтвердить или исключить определенную этиологию ОТФ и принять обоснованное решение о необходимости назначения системных антибиотиков или местных противовоспалительных препаратов [11].

Наиболее характерными признаками стрептококкового тонзиллофарингита (СТФ) являются: острое начало заболевания, повышение температуры тела до 38–39°C, боль в горле, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, гиперемия и отечность небных миндалин, наличие на их поверхностях и в криптах экссудата. Боль в горле у больных может быть выражена настолько сильно, что пациент не только отказывается от пищи, но и предпочитает даже не глотать слюну, и в результате наблюдается слюнотечение. Пациент может предъявлять жалобы на боль в ухе за счет иррадиации боли, но барабанная перепонка при отоскопии будет не изменена. Необходимо отметить, что наличие респираторных симптомов (кашель, ринит, охриплость голоса и др.), а также сопутствующие конъюнктивит, стоматит или диарея, как правило, указывают на вирусную этиологию ОТФ (табл. 2) [3]. Хотя нет симптомов, позволяющих с точностью поставить или исключить диагноз ОТФ, следующие четыре признака имеют наибольшее значение в дифференциальной диагностике и говорят за БГСА-этиологию: лихорадка выше 38°C, отечность миндалин и наличие в них экссудата, увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля [12]. Учитывая, что ни один клинический симптом не может являться абсолютным в выявлении СТФ и диагностическая значи-

**Таблица 2. Клинические признаки, связанные с фарингитом, в соответствии с предполагаемым возбудителем бактериальной или вирусной природы [3]**

Клинические проявления	Предполагаемые возбудители
Слабые боли в горле	Риновирус, <i>M. pneumoniae</i>
Сильные боли в горле	Аденовирус, вирус гриппа, вирус простого герпеса, вирус Коксаки А, стрептококки
Высокая лихорадка (>39,4°C)	Стрептококки
Конъюнктивит	Аденовирус
Кашель, насморк, легкая эритема	Вирус гриппа
Пузырьки и язвы на слизистой оболочке губ, стоматит	Вирус простого герпеса
Маленькие пузырьки на задней стенке глотки	Вирус Коксаки А (герпетическая ангинада)
Сопутствующие утомление, недомогание, головная боль, лимфаденопатия	Вирус Эпштейна–Барр (инфекционный мононуклеоз)
Сопутствующие пятнисто-папуллезная сыпь на туловище, миалгия, сонливость	ВИЧ (первичная инфекция)

**Таблица 3. Шкала Сентора [15]**

Критерий	Оценка
Температура тела выше 38°C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
<b>Интерпретация</b>	
Количество баллов	Вероятность выделения БГСА при культуральном исследовании, %
0	2,5
1	6–6,9
2	14,1–16,6
3	30,1–34,1
4	55,7

# ДВОЙНОЙ УДАР ПРОТИВ БОЛИ В ГОРЛЕ!

 **Уникальный препарат с Флурбипрофеном\* — НПВС местного действия**

 **Обладает противовоспалительными и анальгезирующими свойствами**



- Показан при боли в горле вирусного, бактериального и воспалительного происхождения.\*\*
- Обеспечивает быструю доставку активного компонента в очаг воспаления, даже в участки, недоступные для спреев и полосканий.\*\*\*

#### **Способ применения:**

- Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке по мере необходимости
- Не применять более 5 таблеток в сутки
- Не применять более 3 дней

\* по данным ООО «ЦМИ “Фармэксперт”» на 06.06.2012 г. Стрепсилс Интенсив является единственным в России лекарственным средством от боли в горле с флурбипрофеном

\*\* Sedinkin AA, Balandin AV and Dimova AD. Results of an open prospective controlled randomized comparative trial of efficacy and tolerance of sublingual tablets flurbiprofen (Strepfen) and paracetamol in patients with throat pain in acute infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tracts Vestn Otorhinolaryngol 2004;5:52-3

\*\*\* Limb M, Connor A, Pickford M et al. Scintigraphy can be used to compare efficacy of sore throat formulations. Int J Clin Pract 2009; 63: 606-12

Таблица 4. Шкала Мак-Айзека [16]

Критерий	Оценка	
Температура тела выше 38°C	1	
Отсутствие кашля	1	
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1	
Отечность миндалин и наличие экссудата	1	
<b>Возраст, лет</b>		
3–14	1	
15–44	0	
45 и более	-1	
<b>Количество баллов</b>	<b>Риск БГСА инфекции, %</b>	<b>Тактика</b>
0	1–2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
1	5–10	
2	11–17	
3	28–35	
≥4	51–53	Бактериологическое исследование мазка, АБТ при положительном результате
		Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) или микробиологическая диагностика

мость разных симптомов неодинакова, важным явилась формализация симптомов с их сведением в клинические шкалы. Предпринималось несколько исследований с целью разработать шкалу, позволяющую по клиническим данным заподозрить СТФ и определить необходимость дальнейшего обследования. В 1975 г. B.Walsh и соавт. [13] предложили первую шкалу для оценки СТФ у взрослых, а в 1977 г. B.Breese [14] разработал шкалу для детей. Позже, в 1981 г. R.Centor (Сентор) и соавт. [15] предложили более простую шкалу для взрослых с жалобой на боль в горле. В 1998 г. W.McIsaac (Мак-Айзек) и соавт. [16] модифицировали шкалу Сентора, сделав ее пригодной для применения у пациентов любого возраста с жалобой на боль в горле (табл. 3). Шкала Сентора проста и учитывает четыре клинических признака, более характерные для СТФ, чем для вирусной инфекции: температура тела выше 38°C, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, отечность миндалин и наличие экссудата. Существенным недостатком шкалы Сентора является ее применение только для взрослых. Шкала Мак-Айзека, в основе которой лежит шкала Сентора, кроме описанных симптомов, применима для пациентов любого возраста. Влияние возраста связано с тем, что дети более подвержены БГСА-инфекции, поэтому детский возраст считается фактором, повышающим вероятность БГСА-этиологии тонзиллофарингита, а возраст старше 45 лет, напротив снижает вероятность выделения БГСА. В связи с этим наиболее удобна клиническая шкала Мак-Айзека (табл. 4) [9].

Назначение системной АБТ оправдано только в случае стрептококковой этиологии ОТФ. Однако существует ряд проблем в рациональном назначении антибиотиков при острых воспалительных заболеваниях глотки:

- в 30–50% случаев возбудитель не высеивается при микробиологическом исследовании (ложноотрицательный результат);
- только у 30–50% людей обнаружение БГСА в посеве из глотки коррелирует с клиническими проявлениями;
- большое количество носителей патогенной микрофлоры, в частности БГСА (ложноположительный результат);
- невозможность исследования микрофлоры у всех пациентов;
- исследование занимает 2–3 сут;

- лабораторное выявление антител к БГСА в сыворотке крови и экспресс-диагностика антигенов в мазке из зева не получили широкого распространения [17].

### Локальная терапия

В связи с вирусной этиологией многих форм тонзиллофарингита, появлением все большего количества резистентных штаммов бактерий, а также нежелательными побочными эффектами антибиотиков местное назначение лекарственных средств с широким спектром противовоспалительной активности во многих случаях может стать альтернативой традиционной АБТ. Обычно используют местные препараты, активными ингредиентами которых являются одно или несколько антимикробных средств, эфирные масла, местные анестетики, природные антисептики, витамины. В настоящее время считается, что такие заболевания, как острый и обострение хронического риносинусита, СТФ, эпиглottит, паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс, требуют назначения системной АБТ. Ее можно и нужно дополнять назначением местных антимикробных препаратов, обладающих широким спектром действия [18].

Местные противовоспалительные препараты могут назначаться в виде полосканий, инсуфляций, ингаляций, таблеток, леденцов для рассасывания. Однако часть из них имеет сравнительно низкую активность, и их назначение ограничено. Кроме того, детальных исследований, касающихся соотношения их эффективности/переносимости/стоимости, как правило, не проводится. Необходимо помнить о токсичности хлоргексидина, входящего в состав большинства этих препаратов, и не допускать их бесконтрольного приема пациентами. Ряд лекарств (производные йода, прополис, сульфаниламиды) характеризуется высокой аллергенностью и раздражающим действием. Препараты, содержащие растительные антисептики, высокоэффективны и безвредны, но их назначение не показано у пациентов, страдающих поллинозами [17].

### Нестероидные противовоспалительные препараты

Местные препараты должны соответствовать ряду требований:

- быстрое купирование боли;
- низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- отсутствие токсического эффекта;

- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку.

В последнее время значительно повысился интерес к использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для решения проблемы болевого синдрома в ротовой полости и горле [19]. Основное внимание уделяется НПВП с выраженным подавляющими эффектами в отношении воспаления как средствам патогенетической терапии. Однако из клинической практики хорошо известно, что такие препараты, как парацетамол, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота (АСК), не всегда достаточно быстро приводят к уменьшению выраженности боли в горле [20]. Кроме того, большинство НПВП применяется внутрь, что не всегда оправданно при болях в горле, когда важно местное воздействие на воспаленную слизистую глотки. В связи с этим актуальным стал вопрос о поиске НПВП, которые при местном воздействии оказывали бы быстрое и выраженное действие. Этим требованиям соответствует препарат, производимый в Великобритании, – Стрепсилс® Интенсив – симптоматический препарат для облегчения боли в горле при инфекционно-воспалительных заболеваниях ротовой полости и глотки.

## Особенности

Активным действующим веществом препарата Стрепсилс® Интенсив является флурубипрофен (8,75 мг) – фторированное производное ибупрофена, зарекомендовавшее себя в течение более 30 лет как эффективное и безопасное средство лечения острой и хронической боли. Аналгетическое и противовоспалительное действие препарата обусловлено ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и подавлением синтеза ПГ. Флурубипрофен проявляет не центральную, а периферическую активность [21].

Как известно, противовоспалительное действие связано с угнетением активности фермента ЦОГ. Существуют две формы ЦОГ – конституциональная (ЦОГ-1), в результате деятельности которой образуются «гомеостатические» ПГ ( $I_2$ ,  $E_2$ , тромбоксан А<sub>2</sub>), и индуцированная (ЦОГ-2), появляющаяся только при воспалении и также контролирующая синтез ПГ [22]. Ингибированием ЦОГ-2 объясняется противовоспалительный эффект препаратов, в то время как при блокаде ЦОГ-1 возникают их побочные эффекты. Противовоспалительные ПГ способны как напрямую стимулировать, так и вызывать десенситизацию первичных афферентных ноцицептивных волокон, причем эта гипералгезия является ЦОГ-2-зависимым феноменом [23]. Поэтому в последнее время все большее значение для лечения состояний, сопровождающихся болевым синдромом, возникающим на фоне воспаления, приобретают селективные ингибиторы ЦОГ-2 [24]. Препараторы этого класса оказывают значительно меньшее влияние на функции органов пищеварения и почек и потенциально более безопасны, чем неселективные НПВП, блокирующие оба вида ЦОГ. Поэтому вполне объяснимо желание применять селективные средства и для лечения синдрома болей в горле [25]. Вместе с тем нельзя упустить из виду и тот факт, что эффект селективных ингибиторов ЦОГ-2 проявляется медленнее, чем у классических препаратов, при рассматриваемом синдроме ввиду его скротечности, важна именно быстрота наступления эффекта [26]. Поиск подобного лекарства привел к хорошо зарекомендовавшему себя в качестве противовоспалительного средства флурубипрофену, многие годы успешно применявшемуся для лечения суставных синдромов разной этиологии. Флурубипрофен при системном применении характеризуется широким диапазоном противовоспалительного, анальгетического действия при максимально возможной скорости наступления эффекта [27]. Флурубипрофен в боль-

шой степени, чем другие, удовлетворяет и условиям местного воздействия на воспаление, что ранее было продемонстрировано при использовании его наружных форм в ревматологической и офтальмологической практике. При его местном применении лечебный эффект также наступает быстро, а резорбция со слизистой оболочки оказывается незначительной, что не приводит к появлению высоких концентраций флурубипрофена в крови и системных побочных эффектов. Нежелательное угнетение ЦОГ-1 происходит только локально [28, 29]. Этот процесс не сопровождается системными нежелательными эффектами, поэтому местное использование флурубипрофена при болях в горле предпочтительнее системного применения любого, даже самого селективного в отношении ЦОГ-2 НПВП.

Препарат Стрепсилс® Интенсив выпускается в виде таблеток для рассасывания. Таблетку необходимо рассасывать до полного растворения, равномерно перемещая ее по всей полости рта во избежание повреждения слизистой оболочки в месте рассасывания. Терапевтическое действие препарата Стрепсилс® Интенсив при болях в горле проявляется быстро, через 2 мин, а максимальное развитие эффекта отмечается через 30 мин и сохраняется в течение нескольких часов уже при использовании его в дозе 8,75 мг [30]. Стрепсилс® Интенсив показан при боли в горле вирусного, бактериального и воспалительного происхождения. Препаратор обеспечивает быструю доставку активного компонента в очаг воспаления, даже в участки, не доступные для спреев и полосканий, тем самым оказывает смягчающее и успокаивающее влияние на поврежденную слизистую оболочку полости рта и глотки.

## Исследование эффективности и безопасности

Безопасность и высокая эффективность препарата Стрепсилс® Интенсив подтверждена в клинических исследованиях. В 2000–2001 гг. были опубликованы результаты использования флурубипрофена в лекарственной форме – таблетки для рассасывания (Стрепфен). На основании двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований у сотен больных сделано заключение о высокой клинической эффективности и безопасности этого препарата. Наиболее показательны результаты исследований S.Benrimo и соавт. [31] и N.Warson и соавт. [32]. После приема первой дозы уже через 15 мин возникало статистически достоверное болеутоляющее действие, продолжавшееся не менее 2 ч. Последующий прием препарата позволял достигнуть выраженного уменьшения симптоматики у большей части больных – болей и отека в горле на 2–3-й день; в группе пациентов, получавших плацебо, эти проявления заболевания исчезали в более поздние сроки. Другой важный показатель – болезненность при глотании – более наглядно демонстрировал процесс уменьшения воспаления, поскольку отражал уменьшение выраженности болезненных проявлений не только в поверхностных, но и глубоких слоях слизистой глотки. В процессе исследования выявлена статистически достоверная разница, оценивавшаяся в течение 4 дней, в динамике уменьшения болезненности при глотании в группах больных, где проводилось лечение флурубипрофеном, и среди пациентов, не получавших фармакологического лечения. Уже на 2-й день различия между группами были существенными. Все это позитивно сказывается на комплаентности лечения и повышает качество жизни больных [31, 32].

S.Benrimo и J.Langford провели в Сиднее двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами, в которых сравнивали эффективность и переносимость флурубипрофена в форме таблеток для рассасывания в дозе 8,75 и 12,5 мг с плацебо в лечении взрослых пациентов

старше 18 лет с ОТФ. В исследовании пациенты были рандомизированы следующим образом: флурбипрофен в дозе 8,75 мг получали 128 пациентов, в дозе 12,5 мг – 65, плацебо – 128. Эффективность терапии оценивали в течение 6 ч после рассасывания первой таблетки, а переносимость препарата – спустя 5 дней лечения. В ходе исследования выявлено статистически значимое превосходство флурбипрофена в дозе 8,75 мг в динамике снижения боли в горле (от 15 до 120 мин), снижения отека слизистой оболочки глотки в течение 2–6 ч ( $p<0,05$ ) по сравнению с плацебо. Увеличение дозы препарата до 12,5 мг не показало лучших статистически значимых результатов по сравнению с традиционной дозой таблетки 8,75 мг. Нежелательные лекарственные явления встречались крайне редко в виде изменения вкуса, и не было никаких существенных различий между группами ( $p=0,388$ ) в сравнении с плацебо [33].

Недавно проведенное в Австралии рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с включением 373 пациентов (186 больных получали таблетки флурбипрофена в дозировке 8,75 мг и 187 – плацебо) с болью в горле при инфекциях ВДП показало высокую эффективность и безопасность препарата. Уменьшение боли в горле наблюдалось уже спустя 5 мин после приема препарата, а безболезненное глотание пищи у пациентов диагностировалось к концу первых суток. Прием флурбипрофена в виде таблеток для рассасывания продемонстрировал быстрый анальгетический эффект, который в результате постепенного высвобождения действующего вещества сохраняется в течение достаточно длительного периода – 2–3 ч. Ученые сделали вывод, что данный препарат является альтернативой АБТ при боли в горле на фоне инфекций ВДП [34].

Оригинальное широкомасштабное исследование по эффективности и безопасности Стрепфена проведено в Великобритании (FAST – Research–Flurbiprofen Accelerated Switch Trial). В задачи исследования входило: определить частоту развития побочных эффектов при использовании флурбипрофена для купирования боли в горле в сравнении с приемом растворимой АСК; выяснить, смогут ли пациенты без риска для здоровья использовать флурбипрофен, выпускаемый без рецепта врача, для симптоматического лечения боли в горле, и отработать схему приема препарата. Данные были получены из 45 аптек, отпускающих безрецептурные препараты.

В исследование были включены 7139 пациентов, из них 5311 – принимали флурбипрофен в дозе 8,75 мг каждые 3 ч, но не более 3 таблеток в день, в группе сравнения – 1109 пациентов, лечение проводили растворимой АСК в дозе 500–1000 мг каждые 4 ч, но не более 8 таблеток в день. Длительность приема препаратов была от 1 до 4 дней. Опрос больных по телефону показал, что основным побочным эффектом при приеме флурбипрофена было изменение вкусовых ощущений. Развитие язв в ротовой полости отмечено у 2,5% на прием флурбипрофена и у 3,11% – на АСК. Со стороны желудочно-кишечного тракта побочные явления были у 3,6 и 3,3% больных соответственно [35]. Исследование показало, что флурбипрофен в форме таблеток для рассасывания отличается хорошей переносимостью, а нарушения рекомендованного режима применения встречаются достаточно редко и не приводят к повышению риска развития побочных реакций. Высокий профиль безопасности флурбипрофена, подтвержденный в данном исследовании, наряду с национальными и международными данными мониторинга его безопасности позволил перевести препарат в группу безрецептурных средств [35].

Об эффективности и безопасности флурбипрофена в отношении слизистой ротовой полости говорит тот факт, что он включен в лечебные пасты и жидкости для полоскания рта при заболеваниях десен и при хирургических процедурах в стоматологии [36, 37].

Стрепсилс® Интенсив может применяться как в местной терапии при заболевании ЛОР-органов, так и в комплексном лечении наряду с системными антибиотиками. Исследование, проведенное в Великобритании, подтвердило, что при совместном назначении флурбипрофена с антибиотиками значительно быстрее купируются боль в горле и затруднение глотания по сравнению с плацебо. При этом частота нежелательных явлений в группе флурбипрофена была сопоставима с группой плацебо [32].

Эффективность и безопасность препарата Стрепсилс® Интенсив подтверждена и другими двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями [38–41]. По результатам этих исследований сделаны выводы, что Стрепсилс® Интенсив – препарат направленного местного противовоспалительного действия, который имеет высокую клиническую эффективность, хорошо переносится пациентами и может быть использован с противовоспалительной и обезболивающей целью у пациентов с острыми воспалительными заболеваниями глотки. Форма выпуска препарата – таблетки для рассасывания – удобна для применения и обеспечивает достаточный фармакологический эффект.

## Переносимость и рекомендуемые режимы применения

Стрепсилс® Интенсив хорошо переносится больными. Из побочных эффектов, относящихся к исследуемому препарату, отмечены: изменение вкуса, парестезии, сухость во рту и тошнота. Однако данные нежелательные явления имели преходящий характер и не требовали отмены препарата. Частота развития изъязвлений слизистой ротовой полости равнялась таковой при приеме плацебо [32, 33].

Препарат разрешен для медицинского применения для взрослых и детей старше 12 лет. Основными показаниями для назначения препарата Стрепсилс® Интенсив являются боли в горле вирусного, бактериального и воспалительного происхождения. Таблетку Стрепсилс® Интенсив необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения. Взрослым и детям старше 12 лет – по 8,75 мг не более 5 раз в течение 24 ч. Таблетки не следует применять более 3 дней. Кроме удобства в режиме дозирования, препарат Стрепсилс® Интенсив обладает хорошими вкусовыми качествами. Стрепсилс® Интенсив выпускается в виде таблеток для рассасывания со вкусом меда и лимона.

Вопрос о применении системной или местной АБТ решается всегда индивидуально, с учетом состояния пациента, и в ряде случаев возможно сочетание данных методов. Вместе с тем в связи с небактериальной этиологией многих заболеваний ЛОР-органов, появлением все большего числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий, нежелательными эффектами системной АБТ местное назначение антимикробных препаратов с широким спектром активности во многих случаях может стать альтернативой. Применение такого препарата, как Стрепсилс® Интенсив, может быть рекомендовано пациентам с инфекциями ЛОР-органов как в моно-, так и комплексной терапии.

## Литература

1. Крюков АИ, Туровский АБ. Острые воспалительные заболевания глотки. *Cons. Med. Справ. поликлин. врача.* 2002; 2 (4).
2. Полякова Т.С., Лучихин Л.А. Некоторые пути оптимизации антибактериальной терапии в оториноларингологии. *Труды пациент.* 2004; 2: 10–6.
3. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Туровский АБ, Изотова ГН. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение. *Cons. Med. Справ. поликлин. врача.* 2007; 1 (5): 58–61.
4. Каманин ЕИ, Стецюк ОУ. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М., 2002; с. 211–9.

5. Страчунский Л.С., Каманин ЕИ, Тарасов АА. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. *Cons. Med.* 2001; 3: 3–7.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 3-е изд. Смоленск: МАКМАК, 2007; с. 32–56.
7. Самыгина Г.А. Показания к антибактериальной терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Cons. Med. Педиатрия.* 2003; 1: 8–11.
8. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 449–69.
9. McIsaac WJ, Kellher JD, Aufrecht P et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291: 1587–95.
10. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD004417.
11. Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; p. 752–8.
12. Штынин В.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2007; 1 (9): 20–33.
13. Walsh BT, Bookbheim WW, Johnson RC et al. Recognition of streptococcal pharyngitis in adults [abstract]. *Arch Intern Med* 1975; 135: 1493–7.
14. Breeze BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 514–7.
15. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room [abstract]. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–46.
16. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patient with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998; 158: 75–83.
17. Лопатин А.С. Местные антимикробные препараты в лечении инфекций верхних дыхательных путей. *РМЖ.* 2000; 2: 1–9.
18. Тейц В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания дыхательной системы. СПб: Эскулап, 2002.
19. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (10): 732–4.
20. Pessey JJ. Inflammation and acute pharyngo-tonsillitis. *Presse Med* 2001; 30 (39–40), 2: 55–8.
21. Зайцев А.А., Карпов О.И. Флурбипрофен при болях в горле. *Лечащий врач.* 2003; 8.
22. Vane JR, Botting RM. Overview: the mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Clinical significance and potential of selective COX-2 inhibitors.* Ed. Vane JR, Botting RM. William Harvey Press 1998: 1–18.
23. Ferreira SH. Blockade of inflammatory hyperalgesia and cyclooxygenase-2. In: *New targets in inflammation. Inhibitors of COX-2 or adhesion molecules.* Ed. Bazan N, Botting J, Vane J. Kluwer Acad Press 1996: 39–45.
24. Карпов О.И., Зайцев А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – аспекты безопасности длительного применения. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2001; 4: 79–82.
25. Arcimowicz M, Samolinski B, Gotlib T, Nyckowska J. Nimesulide – the selective COX-2 inhibitor in the treatment of ENT diseases. *Otolaryngol Pol* 2002; 56: 501–7.
26. Weckx LL, Ruiz JE, Duperly J. Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis: a double-blind, randomized study of celecoxib versus diclofenac. *J Int Med Res* 2002; 30 (2): 185–94.
27. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (2): 100–14.
28. Droege MJ, van Sorge AA, van Haeringen NJ et al. Alternative splicing of cyclooxygenase-1 mRNA in the human iris. *Ophthalmic Res* 2003; 35 (3): 160–3.
29. Fang JY, Hwang TL, Fang CL, Chiu HC. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug. *Int J Pharm* 2003; 255 (1–2): 153–66.
30. Балабанова Р.М. Стрепфен (флурбипрофен) – препарат для симптоматической терапии болей в горле. *РМЖ.* 2003; 11 (22): 1220–3.
31. Benrimoj SI et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (3): 183–93.
32. Warson N, Nimmo WS, Christian J et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (8): 490–6.
33. Benrimoj SI, Langford JH. Efficacy and Tolerability of the Anti-inflammatory Throat Lozenge Flurbiprofen 8.75mg in the Treatment of Sore Throat: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (3).
34. Russo M, Bloch M, de Looze F et al. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. *Br J Gen Pract* 2013; 63 (607): e149–e155.
35. Schachtel BP, Homan GL, Gibb IA et al. Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (5): 375–80.
36. Battist N. The evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of flurbiprofen mouth wash and 100 mg tablets in oral medicine. *Minerva Stomatol* 1994; 43 (4): 141–4.
37. Heasman PA, Bern DK, Kelly PJ et al. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. *J Clin Periodontal* 1993; 20 (6): 457–64.
38. Божко А.В. Комплексное лечение больных с обострением хронического гипертрофического фарингита. *Лечащий врач.* 2007; 2.
39. Бирюкова Т.Л. Возможности симптоматического лечения боли в горле. *Cons. Provisor.* 2005; 4 (4).
40. Махлиновская Н.В., Салагарова М.М. Опыт применения препаратов Стрепфен (Стрепсилс Интенсив) и Стрепсилс плюс спрей при острых воспалительных процессах в глотке. *Новости медицины и фармацевтики.* 2011; 17: 386.
41. Малицева Г.С. Острый фарингит: возможности локальной терапии. *Cons. Medi.* 2012; 14 (11): 22–5.

Индекс лекарственных препаратов:  
**Флурбипрофен: Стрепсилс® Интенсив  
(Рекитт Бенкизер Хэлскэр)**

# Острый бактериальный синусит: новые возможности антибактериальной терапии (реферат)

**О**стрый бактериальный риносинусит – одно из наиболее часто встречающихся осложнений острой респираторной вирусной инфекции и причин обращения за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинической практике.

## Проблемы

Проблема эффективной патогенетической терапии бактериального риносинусита остается не до конца решенной, что связано как с поздней диагностикой заболевания, так и с нерациональной тактикой терапии. Среди причин объективные трудности антибиотикотерапии, в большинстве случаев проводимой эмпирически: нерациональный выбор врачом стартового средства антибактериальной терапии, несоблюдение пациентом графика его приема, использование субоптимальных дозировок. Даже в случае проведения целенаправленного бактериологического исследования оперативное получение его результатов и соответствующая коррекция терапии в рутинной практике малоосуществимы. Кроме того, при остром бактериальном риносинусите получение пробы клинического материала для бактериологического исследования связано с проведением врачебных манипуляций, определяющих достоверность полученного результата.

Другой проблемой является отсутствие эффективных средств антимикробной терапии, способных не только подавлять патогенные микроорганизмы, но и не потенцировать при этом возникновение иммунологических сдвигов, негативного воздействия на микрооценоз кишечника, ослабляющего защитные механизмы макроорганизма и ухудшающего тем самым результаты терапии. Клинические проявления нарушения кишечно-микрооценоза могут варьировать по степени тяжести от легкой диареи до тяжелейшего колита со смертельным исходом, в том числе и спустя 30–60 дней после завершения курса антибактериальной терапии.

## Терапевтические возможности и инновационные решения

Лечение дисбиотических расстройств, возникающих на фоне антибиотикотерапии, возможно путем одновременного включения в терапевтический процесс про- или пребиотиков. Инновационное решение – создание новой группы антибактериальных препаратов с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры или ЭКОантибиотиков.

## Экозитрин

ЭКОантибиотик Экозитрин представляет собой оригинальную комбинацию макролида кларитромицина (250 или 500 мг) и пребиотика – синтетического дисахарида лактулозы (300 или 600 мг соответственно) для перорального применения.

По спектру антимикробной активности кларитромицин по праву относится к наиболее результативным антибиотикам из группы макролидов. Препарат высокоактивен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis* – основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. Его достоинствами являются хорошее проникновение в воспалительный секрет пазух и благоприятное влияние на мукоцилиарный клиренс,

способность накапливаться в тканях (миндалины, слизистая оболочка околоносовых пазух). Эффективность кларитромицина сопоставима с традиционно применяющимися при обострении хронических риносинуситов β-лактамными антибиотиками и фторхинолонами, причем демонстрируемая им клиническая эффективность, по данным проведенных исследований, составляет 82–98%, а микробиологическая – 58–98%.

Включение в препарат Экозитрин лактулозы позволяет не только эффективно поддержать микрофлору кишечника, но и препятствует возникновению трансмиссивной антибиотикорезистентности, стимулирует собственный иммунитет.

Сочетание компонентов, используемое в препарате Экозитрин, позволяет проводить антибактериальную терапию распространенных инфекционно-воспалительных процессов ЛОР-органов известным и хорошо зарекомендовавшим себя антибиотиком, и при этом не потенцируя нежелательных побочных реакций, к числу которых относится нарушение кишечного микрооценоза, подавление иммунной защиты макроорганизма.

## Исследование эффективности

Сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости препаратов Экозитрин и Клацид при лечении больных с острым бактериальным риносинуситом было проведено в ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи».

В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом «Острый бактериальный риносинусит» в возрасте от 18 до 60 лет. Все пациенты были разделены на две группы, идентичные по всем основным показателям: полу, возрасту, характеристикам протекающего процесса и клинико-лабораторным показателям. Основную группу составили пациенты, получавшие Экозитрин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Контрольную – пациенты, получавшие Клацид в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность применения исследуемых препаратов в обеих группах составляла от 10 до 14 дней.

## Оценка эффективности

Оценка эффективности исследуемых препаратов проводилась на основании динамики клинических, эндоскопических, лабораторных показателей.

В качестве критерии эффективности терапии антибиотикотерапии рассматривались нормализация общего состояния, температуры тела и параметров периферической крови, отсутствие отделяемого из носа, восстановление носового дыхания, отсутствие боли и чувства распирания в проекции околоносовых пазух, динамика рентгенологических изменений.

Эффективность антимикробной терапии анализировалась с учетом сроков эрадикации возбудителя: терапию считали бактериологически эффективной при эрадикации первоначального возбудителя из материала для посева к 14-му дню лечения.

## Критерии эффективности по профилактике дисбиотических явлений

Для оценки критерии эффективности терапии по профилактике дисбиотических состояний были проанализированы следующие показатели: наличие/отсутствие клинических проявлений дисбиоза и микробиоло-

**Таблица 1. Динамика интенсивности отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной группы**

Интенсивность отделяемого из носа	Обильное	Умеренно выражено	Слабо выражено	Отсутствует
<b>Основная группа, %</b>				
• начало терапии	53,3	46,7	0	0
• 10-й день терапии	0	10,0	53,3	36,7
• 14-й день терапии	0	0	3,3	96,7
<b>Контрольная группа, %</b>				
• начало терапии	50,0	50,0	0	0
• 10-й день терапии	13,3	53,3	33,3	
• 14-й день терапии	0	0	16,7	83,3

**Таблица 2. Динамика характера отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной группы**

Характер отделяемого из носа	Гнойное	Слизисто-гнойное	Слизистое
<b>Основная группа, %</b>			
1-й день терапии	26,7	63,3	10,0
10-й день терапии	0,0	0,0	100,0
14-й день терапии	0,0	0,0	3,3
<b>Контрольная группа, %</b>			
1-й день терапии	23,3	60,0	16,7
10-й день терапии	16,7	83,3	
14-й день терапии	0,0	0,0	16,7

гические критерии, а именно: сохранение титров лактобактерий и бифидобактерий в толстой кишке на фоне антибиотикотерапии, конкурентное ингибиорование условно-патогенной и патогенной микрофлоры.

## Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, прошли предусмотренный курс лечения и запланированные клинические, лабораторные и инструментальные исследования в полном объеме.

Было установлено, что на 10-й день лечения количество отделяемого уменьшилось у всех пациентов (табл. 1). У пациентов основной группы к 10-му дню терапии отделяемое имело слизистый характер (табл. 2), а в контрольной – варьировало от отсутствия до слизисто-гнойного характера секрета (16,7%); см. табл. 2.

На 14-й день лечения слабо выраженное слизистое отделяемое сохранилось у 1 пациента в основной группе и у 5 пациентов в контрольной. К 10-му дню температура тела нормализовалась у всех пациентов обеих групп, отсутствовали жалобы на боль в верхнечелюстных пазухах и головную боль. Несмотря на то что до лечения выраженное или умеренное повышение СОЭ и лейкоцитоз наблюдалось у всех пациентов обеих групп, к 10-му дню терапии эти показатели находились в пределах нормы. Динамика рентгенологических изменений на фоне антибиотикотерапии была идентичной у всех пациентов.

## Эрадикация возбудителя

Эффективность antimикробной терапии была проанализирована не только с учетом сроков и полноты

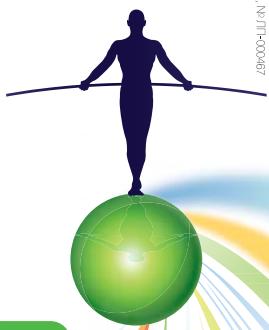
# ЭКОАНТИБИОТИКИ

ЩИТ И МЕЧ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

## АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК



- ✓ Биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков по противомикробной активности
- ✓ Лактулоза в составе Экоантибиотика не влияет на фармакокинетику антибиотика
- ✓ Поддерживают баланс микрофлоры кишечника
- ✓ Препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи (AAD)
- ✓ Пребиотическая доза лактулозы не вызывает слабительного эффекта
- ✓ Повышают приверженность пациентов лечению



## МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ



ОАО "АВВА РУС" Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, к.9. Тел. (495) 956-75-54

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических представителей.

рересса основных клинических симптомов заболевания, но с учетом сроков эрадикации возбудителя. Повторный забор и микробиологическое исследование отделяемого из околоносовых пазух на 14-й день лечения показали отсутствие роста бактерий в материале в 100% случаев у пациентов обеих групп.

### Оценка терапии пациентами и врачами

При субъективной оценке общей эффективности лечения Экозитрином 73,3% пациентов отметили выраженный эффект от терапии, остальные отметили эффективность проведенного лечения как хорошую (26,7%). Пациенты контрольной группы оценили эффект от терапии Клацидом как выраженный в 70% случаев, хороший – 30%.

Результаты анализа клинической эффективности терапии по критериям Европейского руководства по оценке противоинфекционных лекарственных средств представлены в табл. 3.

### Переносимость терапии

У всех больных основной группы была отмечена хорошая переносимость терапии, а у пациентов контрольной группы со 2-й недели лечения были отмечены слабо выраженные диспепсические расстройства: появление тошноты (16,5%), развитие метеоризма (13,3%), что, вероятно, связано с утнетением микрофлоры и активацией грибов рода *Candida*, выделенных у этих пациентов. Тем не менее ни в одном из этих случаев не потребовалось прекращения лечения.

### Результаты бактериологического исследования микрофлоры кишечника

Оценка влияния исследуемых препаратов на индигенную микрофлору кишечника проводилась в соответствии с протоколом. В качестве интегрального показателя состояния микрофлоры кишечника оценивались результаты комплексного анализа микрофлоры кишечника, (табл. 4; рис. 1, 2).

У пациентов основной группы в процессе терапии нарастало количество бифидобактерий и лактобацилл и произошла практически полная санация *Candida albicans*. Количество кишечной палочки осталось без изменений. В контрольной группе отмечалось существенное снижение количества эшерихий (в среднем на 19%), бифидобактерий (в среднем на 19%) и лактобацилл (в среднем на 21%); см. табл. 4, рис. 2. Значительно выросло количество *C. albicans* (в среднем, в 2,8 раза). Таким образом, клиническое исследование показало статистически достоверное протективное действие Экозитрина на нормальную микрофлору кишечника в процессе антибиотикотерапии, тогда как применение Клацида вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития кандидоза (концентрация *C. albicans* на верхней границе нормы).

### Заключение

Результаты рассматриваемого исследования свидетельствуют о том, что клиническая и бактериологическая эффективность препаратов Экозитрин и Клацид сопоставима и не имеет достоверно значимых отли-

Таблица 3. Оценка клинической эффективности лечения на 14-й день терапии исследуемыми препаратами

Клиническая эффективность	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Выздоровление	30	30
Улучшение	–	–
Отсутствие эффекта	–	–
Невозможность оценить	–	–
Всего...	30	30

Таблица 4. Состав микрофлоры кишечника у пациентов основной и контрольной групп до лечения и на 14-й день терапии

Микроорганизмы	Ед. изм.	Референсные значения	Основная группа		Контрольная группа	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кокковые формы в общей сумме микроорганизмов	%	До 25	14	10	11	9
Стафилококк	% встречаемости	0	11	9	10	8
Стрептококк	% встречаемости	0	3	1	1	1
Общее количество кишечной палочки	% встречаемости	100	100	100	100	
	Ср. лог. KOE (IQR)	8,5	7,7±0,11	8,1±0,14	8,3±0,13	6,7±0,11
Энтерококки	Ср. лог. KOE (IQR)	До 4	1,8 (01,8)	1,7 (01,7)	2,1 (0,5–2,1)	2,3 (0,5–2,3)
Протей	Ср. лог. KOE (IQR)	До 4	0	0	0	0
Клебсиелла	Ср. лог. KOE (IQR)	До 4	1,2 (0–1,2)	1,1 (0–1,1)	0,8 (0–0,8)	1,3 (0,2–1,3)
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	Ср. лог. KOE (IQR)	До 4	1,6±0,20	0,5±0,07	1,3±0,12	3,6±0,04
Бифидобактерии	% встречаемости	100	100	100	100	100
	Ср. лог. KOE (IQR)	8–9	8,1±0,16	8,6±0,12	8,7±0,14	7,1±0,12
Лактобактерии	% встречаемости	100	100	100	100	100
	Ср. лог. KOE (IQR)	6–7	6,0±0,10	6,8±0,12	6,8±0,10	5,4±0,08

Рис. 1. Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов основной группы до лечения и на 14-й день терапии (количество бактерий указано в Ig KOE/г).

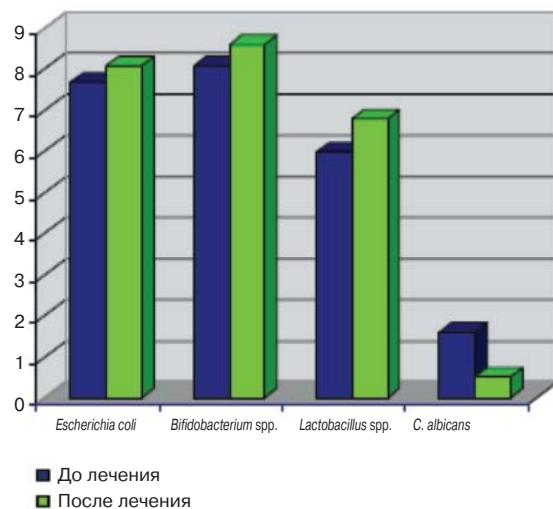
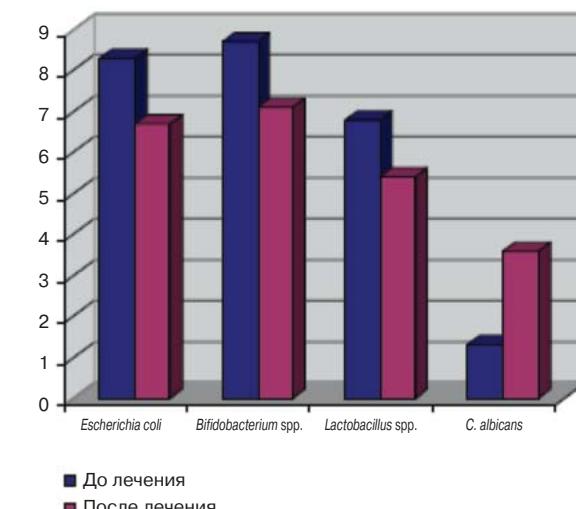


Рис. 2. Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов контрольной группы до лечения и на 14-й день терапии (количество бактерий указано в Ig KOE/г).



чий. Установлено, что применение даже такого щадящего для микроэкологии кишечника антибиотика, как кларитромицин, сопровождается статистически значимым снижением количества основных представителей облигатной микрофлоры. В то же время применение Экозитрина способствует значительному снижению негативного влияния на нормальную микрофлору кишечника. Представляется, что его активное внедрение в клиническую практику открывает перспективы для терапии, исключающей характерные для макролидов осложнения, связанные с воздействием на нормальную микрофлору кишечника и развитием состояний, которые требуют специальной коррекции.

Таким образом, высокие биодоступность при пероральном применении и эффективность при относительно низких дозах, длительный интервал между

приемами, сбалансированная концентрация в тканях и крови, высокая внутриклеточная концентрация и широкий спектр антибактериального действия в сочетании с повышенным профилем безопасности по отношению к кишечной микрофлоре делает Экозитрин оптимальным препаратом для лечения инфекционных заболеваний, в том числе и в ЛОР-практике.

Подготовлено Н.В.Яковлевой по материалам статьи Ю.К.Янова, О.И.Коноплева, Н.Н.Науменко, И.А.Антушевой «Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы терапии острых бактериальных риносинуситов», опубликованной в журнале «Российская оториноларингология», 2010, №3.

————— \* —————

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



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

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

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

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

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

**По вопросам приобретения обращаться по адресу:  
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»  
Тел./факс: +7(499) 267-50-04  
E-mail: stend@medlife.ru**

**Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату  
будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>**

# Медиа Медика



«Consilium Medicum»  
• для практикующих врачей  
• 12 номеров в год  
• каждый номер посвящен различным разделам медицины  
• тираж 55 000 экз.



«Справочник Полярникического Врача»  
• для врачей поликлиник  
• 12 номеров в год  
• тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»  
• для кардиологов  
• 4 номера в год  
• гл. редактор И.Е.Чазов  
• тираж 20 000 экз.



«Кардиологический вестник»  
• для кардиологов  
• 2 номера в год  
• гл. редактор И.Е.Чазов  
• тираж 3 000 экз.



«Кардиогазета»  
• для кардиологов и терапевтов  
• 4 номера в год  
• гл. редактор Е.И.Чазов  
• тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»  
• для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов  
• 4 номера в год  
• тираж 10 000 экз.



Хирургия – приложения к журналу «Consilium Medicum»  
2 номера в год.



Педиатрия – приложения к журналу «Consilium Medicum»  
4 номера в год.



Болезни органов дыхания –  
приложения к журналу «Consilium Medicum»  
1 номер в год



Гастроэнтерология –  
приложения к журналу «Consilium Medicum»  
2 номера в год



Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»  
4 номера в год.



Неврология и Ревматология –  
приложения к журналу «Consilium Medicum»  
2 номера в год.

Тираж – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»  
• для акушеров-гинекологов  
• 6 номеров в год  
• гл. редактор В.Н.Прилепская  
• тираж 15 000 экз.



«Современная Онкология»  
• для онкологов  
• 4 номера в год  
• гл. редактор И.В.Поддубная  
• тираж 5 000 экз.



«Психиатрия и Психофармакотерапия»  
• для психиатров  
и психофармакологов  
• 6 номеров в год  
• гл. редактор П.В.Морозов  
• тираж 35 000 экз.



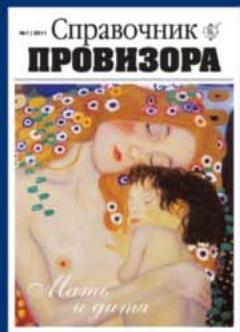
«Психические расстройства  
в общей медицине»  
• для психиатров и терапевтов  
• 4 номера в год  
• гл. редактор проф.  
А.Б.Смулевич  
• тираж 10 000 экз.



«Дневник психиатра»  
• для психиатров  
• 4 номера в год  
• гл. редактор П.В.Морозов  
• тираж 15 000 экз.



Dental Tribune  
Стоматологическая газета  
(лицензионный проект)  
• для стоматологов  
• 6 номеров в год  
• тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»  
• для провизоров, рассылка  
по аптекам России  
• 4 номера в год  
• тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)  
• для провизоров и фармацевтов  
• 12 номеров в год  
• тираж 50 000 экз.



«ЖКТ»  
• для гастроэнтерологов  
• 4 номера в год  
• тираж 15 000 экз.



«Участковый Терапевт»  
• для терапевтов поликлиник  
• 6 номеров в год  
• тираж 35 000 экз.



«Участковый Педиатр»  
• для педиатров  
• 6 номеров в год  
• тираж 15 000 экз.



DATA  
Газета, приуроченная  
к крупным медицинским  
выставкам и конференциям  
• для врачей различных  
специальностей

# максимальная концентрация в очаге инфекции<sup>1,2</sup>



**TEVA**

ООО «Тева»  
Россия, 119049, Москва  
ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1  
Тел.: +7.495.6442234  
Факс: +7.495.6442235  
[www.teva.ru](http://www.teva.ru)

Избыточная масса тела – фактор, способствующий изменению микрофлоры. В условиях дефицита бифидобактерий и лактобактерий, системного воспаления и гиповентиляции в этиологии инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей могут преобладать грамотрицательная микрофлора и атипичные возбудители<sup>1,2,3</sup>. Сумамед® даже в условиях измененной флоры создает максимальные концентрации в воспаленных тканях дыхательных путей и надежно устраниет возбудителей<sup>4</sup>.

1. Ley R.E. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc Natl Acad Sci USA. 2005, Aug 2; 102 (31): 11070–11075. 2. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea // Laryngoscope 1995; 105: 175–77. 3. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, et al. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome // Respir Med. 2004; 98: 25–28 4. Fould G., Johnson R.B. Selection of dose regimes of azithromycin // J Antimicrob Chemother. 1993;31(Suppl E):39–50.