

содержание

ВОЗ поддерживает обеспечение справедливого доступа к вакцине против гриппа А (H1N1)5

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ (БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА)

Биомаркеры бронхиальной астмы7

Оптимізація лікування загострень бронхіальної астми: роль і місце холінолітиків

М.М. Островський, І.О. Савеліхіна11

Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией

А.Л. Верткин, А.С. Скотников17

Лечение обострений бронхиальной астмы с помощью небулайзерной терапии

Н.Е. Моногарова, А.В. Глухов, П.Г. Фоменко и др.22

Достижение контроля над астмой: симбиорт для базисной терапии и купирования симптомов

Н.Е. Моногарова25

Антивирусные вакцины и бронхиальная астма у детей28

Новое в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы37

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких

А.С. Свиницкий, А.Э. Макаревич, В.В. Москаленко43

АКУШЕРСТВО

Обезболивание родов в условиях новой акушерской доктрины

Ю.Ю. Кобеляцкий, Л.В. Ефремова49

РЕВМАТОЛОГИЯ

Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис)

Ю.Б. Белоусов, А.Н. Грацианская57

КАРДИОЛОГИЯ

Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий

Ю.В. Шубик61

ДАЙДЖЕСТ

Ранняя неинвазивная вентиляция после экстубации уменьшает летальность и снижает риск остановки дыхания у больных с хроническими респираторными заболеваниями10

Исследование в области генотерапии: активизация выработки иммунного белка16

Связь заболевания бронхиальной астмой во взрослом возрасте с риском ишемической болезни сердца и инсульта у женщин21

Открытие энзима может привести к разработке новой действенной системы лечения

бронхиальной астмы31

Поиск прогностических факторов приступов бронхиальной астмы42

Журнал «Практична ангіологія» — междисциплинарный подход к проблемам сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения
дисков обращайтесь:
телефон: (044) 585-61-21
e-mail: pm@health-ua.com

редакционная коллегия

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич

Д. м. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Викторов Алексей Павлович

Д. м. н., профессор, заведующий отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины, заведующий курсом клинической фармакологии с лабораторной диагностикой НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

Д. м. н., профессор, директор Института терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.

Д. м. н., профессор кафедры медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней Российского государственного медицинского стоматологического университета, г. Москва

Вершигора А.В.

Главный врач Киевской городской станции скорой медицинской помощи и медицины катастроф, главный внештатный специалист МЗ Украины, г. Киев

Глумчер Ф.С.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

Денисюк В.И.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Дзяк Г.В.

Академик АМН Украины, д. м. н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии

Заболотный Д.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института отоларингологии имени А.И. Коломийченко АМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

Иванов Д.Д.

Д. м. н., профессор кафедры нефрологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

Евтушенко С.К.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Донецкого медицинского университета

Калюжная Л.Д.

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кузнецов В.Н.

Профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, заместитель директора и руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой терапии №2 Днепропетровской государственной медицинской академии

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рошин Г.Г.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии

Третько Н.Д.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко АМН Украины, г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.

Заведующая отделением реанимации новорожденных Негосударственной акушерско-гинекологической клиники ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Шлапак И.П.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шуба Н.М.

Д. м. н., профессор кафедры ревматологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

Шунык Е.Е.

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

Яворская В.А.

Д. м. н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии ХМАПО, г. Харьков

Учредитель

Иванченко И.Д.

Генеральный директор

Игорь Иванченко

Медицинский консультант

Валерий Кидонь

Издатель

ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Директор

Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Шеф-редактор

Валентина Пригожая
prigozhaya@id-zu.com

Литературный редактор/корректор

Леся Трохимец

Дизайн/верстка

Вера Длужевская

Менеджер по рекламе

Галина Соломаная
Solomyanaya@id-zu.com

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел распространения

(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство

КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс

95403

Подписано в печать 15.09.2009

Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

Тираж 12 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен, географических
названий и иных сведений отвечают авторы.

Статьи с пометкой *** публикуются на правах рекламы.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет
рекламодатель. Перепечатка материалов допускается
только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Защищено авторским правом.

Адрес редакции:

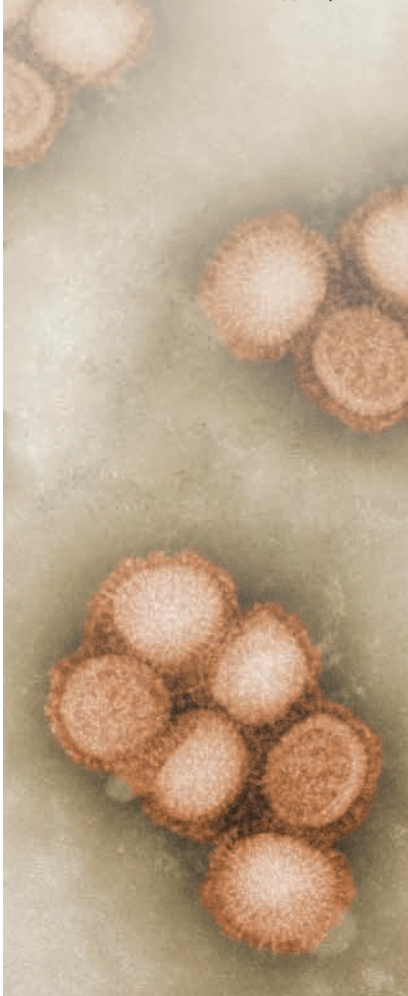
04208, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35А, этаж 2
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25



ВОЗ поддерживает обеспечение справедливого доступа к вакцине против гриппа А (H1N1)



Доктор Мари-Поль Кини — директор Инициативы по исследованию вакцин Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В 1977 г. получила диплом в области экономики в Университете Монпелье (Франция), в 1980 г. — докторскую степень в области микробиологии в этом же университете. Исследовательская карьера М.-П. Кини началась с разработки рекомбинантной вакцины против бешенства. С тех пор работает над созданием вакцин против СПИДа и занимается исследованиями иммуногенетической терапии рака, в основном — молочной железы и шейки матки. Работала также в нескольких экспертных комитетах по разработке вакцин и исследованиям СПИДа и рака.



В подавляющем большинстве случаев пандемический грипп А (H1N1) протекает в легкой форме, на сегодняшний день зарегистрировано незначительное число смертельных исходов. Однако необходимо следить за возможной мутацией вируса в более вирулентный штамм. Доктор Мари-Поль Кини любезно ответила на вопросы о том, как ВОЗ поддерживает усилия стран по защите своего населения с помощью вакцин, которые в самое ближайшее время должны стать доступными для широкого круга потребителей.

— Когда будут готовы первые дозы вакцины против пандемического гриппа А (H1N1)?

— Некоторые производители в июле 2009 г. объявили о наличии готовой вакцины. Однако это не означает, что ее использование возможно уже сейчас. Необходимо нормативное утверждение соответствующими органами. Регулятивные органы рассматривают оптимальные пути для оперативной регистрации этих вакцин. Достигнута договоренность о предоставлении правительствам стран первых доз препарата в сентябре 2009 г.

— Кто получит вакцину в первую очередь? Кто решает этот вопрос?

— Вакцина не поступит на частный рынок. Вопрос о том, кто получит вакцину в первую очередь, будут решать правительства стран. ВОЗ рекомендует в первую очередь провести вакцинацию работников здравоохранения, чтобы защитить систему здравоохранения и обеспечить оказание медицинской помощи пациентам с гриппом и другим больным. Выбор стратегии зависит от политических целей страны и наличия вакцины. Так, если страна решит сконцентрировать внимание на защите основной инфраструктуры, она может сделать целевыми определенные группы населения, такие как водители грузовиков, если они играют решающую роль в доставке продуктов питания. Некоторые страны могут попытаться ограничить передачу вируса. Например, в США было решено иммунизировать детей до начала или в начале учебного года, так как дети имеют более тесные физические контакты, чем взрослые люди, что может способствовать повышению уровня заболеваемости. Страны могут также попытаться снизить заболеваемость и смертность, сделав целевыми такие конкретные группы, как беременные женщины. Некоторые страны с высоким уровнем дохода заказали вакцину в количестве, достаточном для всего населения. Тем не менее, нет ни одной страны, которая могла бы предоставить вакцину всем своим жителям с первого дня ее поступления для использования, поэтому каждой стране необходимо установить приоритеты. Некоторые страны со средним уровнем дохода заключили контракты с фармацевтическими компаниями и закупают вакцину в количествах, достаточных для 1–20% населения. ВОЗ интенсивно работает с производителями, правительствами и донорами над обеспечением того, чтобы развивающиеся страны как можно скорее могли получить доступ к вакцине для иммунизации своих работников здравоохранения, а после получения доступа к дополнительным количествам вакцины — для иммунизации других групп населения.

— Как производят вакцины против гриппа?

— Основным методом является введение исходного вакцинного вируса в эмбриональные куриные яйца с помощью инъекции, получение через несколько дней жидкости и ее очищение. Существует две технологии. Более 90% имеющихся противогриппозных вакцин известны как «инактивированные вакцины». Это означает, что для производства вакцин используют убитый вирус. Менее распространены «живые аттенуированные вакцины», которые производят из ослабленных живых вирусов.

— Сколько разных вакцин против А (H1N1) будет доступно?

— Будет доступно около 30 вакцин. Большинство из них — это вакцины с инактивированным вирусом, произведенные в яйцах, некоторые — вакцины из убитых вирусов, приготовленные в клеточных культурах, а несколько — вакцины из живых аттенуированных вирусов.

Есть также множество различий в том, какими способами эти вакцины будут очищаться и будут ли иметь какие-либо добавки, называемые адъювантами, которые являются активаторами иммунной реакции (способности вакцины вызывать иммунную реакцию) и используются с вакцинами из убитых вирусов. Все вакцины способствуют выработке антител для борьбы с вирусом. Некоторые вызывают местную реакцию — такие как аттенуированные вакцины, вводимые в нос для повышения иммунитета в местах проникновения вируса.

Промышленность будет использовать гибкое ценообразование, чтобы страны с высоким уровнем дохода могли платить 10–20 долларов США за дозу, страны со средним уровнем дохода — примерно половину этой стоимости, а страны с низким уровнем дохода — четверть. Это приблизительные цифры, но порядок цен будет таким.

— Не слишком ли рано производить вакцины сейчас, ведь пандемический вирус может мутировать?

— Несмотря на то, что вирус может мутировать, мы надеемся, что при распознавании нового вируса перекрестный иммунитет будет достаточным. Однако если вирус изменится слишком сильно — нам потребуются новые вакцины.

— ВОЗ рекомендует использовать адъювант в пандемических вакцинах, но некоторые страны не планируют следовать этой рекомендации.

— Многие страны, включая США, до сих пор не имеют лицензированных вакцин с какими-либо адъювантами. Тем не менее, другие вакцины с тем же типом адъюванта, который запланирован для вакцин против пандемического гриппа А (H1N1), лицензированы в европейских странах. Страны, собирающиеся использовать вакцину с адъювантом, найдут большое количество данных о безопасности для взрослых и некоторые данные — о безопасности для детей. В любом случае, все страны должны будут проводить надлежащий контроль за результатами клинического использования коммерческих вакцин для выявления ранних признаков, свидетельствующих о проблемах в области безопасности использования какой-либо конкретной вакцины.

— Должно быть, это будут первые, так быстро произведенные вакцины. Учитывая применение скоростных методов, есть ли гарантия их безопасности и эффективности?

— Тестирование противогриппозных вакцин отличается от тестирования других вакцин, потому что, например, вакцины против бешенства и кори не изменяются. Ввиду того, что вирусы гриппа постоянно изменяются, невозможно ежегодно проводить полный клинический анализ вакцин против сезонного гриппа, потому что состав таких препаратов ежегодно меняется с целью их адаптации к вирусу, поэтому вакцина всегда опаздывает на год. Нет необходимости в полном клиническом анализе еще и потому, что производители изготавливают вакцины против сезонного гриппа, ежегодно используя те же процедуры и оборудование для разных вирусов.

В США вакцины против сезонного гриппа лицензируются без клинических испытаний на основе «изменения штамма». Регулятивные органы США считают замену производства вакцины против сезонного гриппа на производство вакцины против пандемического гриппа (с использованием одной и той же процедуры) изменением штамма, поэтому не будут требовать проведения клинических испытаний перед регистрацией. С другой стороны, все производители будут проводить клинические испытания для выяснения того, одна или две дозы вакцины необходимы для ее тестирования на особых группах населения и на возможное совместное введение с другими вакцинами.

В Европе изменение штамма сопровождается небольшими клиническими испытаниями, проведение которых требует Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency). Последние два года производители в Европейском союзе регистрировали «макетные» или прототипные вакцины против птичьего гриппа H5N1, так как никому не было известно, какой штамм H5N1 может стать пандемическим. Производители выпускали клинические партии вакцины против H5N1 с вирусами из запасов Китая, Индонезии и Вьетнама. Они проводили клинические испытания и предоставляли результаты регулятивным органам, которые подтверждали высокое качество вакцин. Таким производителям не разрешалось продавать вакцины против H5N1, так как не было пандемии H5N1, но они могут использовать ту же процедуру для производства вакцины против пандемического гриппа H1N1. Таким образом, они могут получить лицензию за несколько дней. Это другой путь получения лицензий на вакцины без проведения клинических испытаний, но с гарантией безопасности на базе знаний о противогриппозных вакцинах. На основе обширных знаний о вакцинах против сезонного гриппа и результатов, полученных в ходе анализа вакцин против птичьего гриппа H5N1, можно не сомневаться в возможности производства эффективных вакцин против пандемического гриппа H1N1.

— Что сделано для обеспечения достаточным количеством вакцин развивающихся стран?

— Это зависит от того, что мы подразумеваем под словом «достаточно». Некоторые страны хотят вакцинировать каждого своего жителя, но мы не можем этого сделать для всего мира. ВОЗ проводит операцию с участием многочисленных организаций по обеспечению вакцин для развивающихся стран. Инициаторами этой операции являются Канцелярия Генерального директора, а также правовой департамент и департамент по вакцинам. Мы проводим три вида деятельности. Во-первых, обсуждаем с производителями возможности бесплатного предоставления вакцин. Две компании уже объявили о таких поставках: Санофи-Авентис предоставит 100 млн доз, ГлаксоСмитКлайн — 50 млн доз. Во-вторых, договариваемся с производителями о резервировании части производимых ими вакцин по сниженным ценам для ВОЗ. В-третьих, работаем с правительствами стран над мобилизацией средств на приобретение вакцин. Мы сотрудничаем с 11 производителями вакцин, которые базируются в развивающихся странах, обеспечивая их достаточным финансированием и техническими знаниями для содействия в производстве противогриппозной вакцины на местах. Мы также оказали им помощь в получении доступа к технологии и предоставили сублицензии на использование технологии для производства живой аттенуированной вакцины. Ожидается, что эти 11 компаний будут производить около 30 разных вакцин.

— Что случится, если охват вакцинами в развивающихся странах будет только частичным?

— Охват будет частичным не только в развивающихся странах. Однако вакцины не должны нас «гипнотизировать». Есть другие меры борьбы с гриппом: соблюдение дистанции между людьми, закрытие школ на карантин, воздержание от посещения мест большого скопления людей, назначение антибиотиков и соблюдение личной гигиены. Это ведь не бешенство со 100% смертельным исходом — мы говорим о болезни, после которой большинство людей полностью выздоравливает. Мы будем стремиться помогать странам в получении как можно более широкого доступа к вакцинам, по крайней мере для того, чтобы обеспечить бесперебойное функционирование систем здравоохранения. К сожалению, просто не существует такого количества вакцин, чтобы хватило для двухразовой вакцинации каждого жителя во всех странах мира.

Интервью впервые опубликовано в Бюллетене ВОЗ, вып. 87, № 9, сентябрь 2009 г.
www.who



Биомаркеры бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) — заболевание, совмещающее в себе несколько синдромов, характеризующееся воспалением, гиперреактивностью и перемежающейся обструкцией дыхательных путей. Спектр клинических проявлений и патогенетических механизмов БА очень широк. В связи с этим подход к методам лечения не может быть стандартизирован и применим в течение продолжительного времени для всех пациентов. Кроме общепринятых способов объективной оценки клинического течения БА (выявление вирусной инфекции и аллергена) существуют недостаточно известные и не всеми применяемые методы. Эти методы направлены на выявление других триггеров обострения заболевания. В большинстве случаев ухудшение при БА связано с усилением воспалительного процесса в дыхательных путях. Следовательно, измерение маркеров этого воспаления позволит четко дифференцировать клинически сходные фенотипы и адекватно откорректировать лечение. Подобное разделение поможет разработать объективную классификацию БА, которую можно будет использовать в проспективных клинических исследованиях.

*Вниманию читателя предлагается краткое изложение обзора, опубликованного в журнале *Current Opinion in Pulmonary Medicine* (январь 2009; 15 (1): 12–18), Anandhi Murugan, Curig Prys-Picard, William J. Calhoun «Biomarkers in asthma». Целью данного обзора является подведение итогов существующей базы данных о биомаркерах БА, выделение главных преимуществ и недостатков каждого подхода, рассмотрение последних достижений в этой области, их анализ и определение направлений дальнейших исследований.*

Значение биомаркера или суррогатного маркера возрастает, когда он является более дешевым, менее инвазивным, технически более простым и доступным, чем «золотой стандарт», и обладает мощной биологической достоверностью. «Золотым стандартом» оценки воспаления в дыхательных путях считают биопсию ткани бронха. Это дорогой, инвазивный, сложный в проведении и не всегда доступный для врачей и исследователей метод.

Системные маркеры воспаления в дыхательных путях

Раньше для мониторингирования симптомов БА применяли определение количества клеток и протеинов в периферической крови. Данных, подтверждающих ценность этих методов для оценки воспаления в дыхательных путях, очень мало.

Биомаркеры мочи

Цистоинил-лейкотриены мочи были идентифицированы как потенциальный маркер ответной реакции на антагонисты лейкотриеновых рецепторов, особенно у пациентов, не переносящих аспирин [1]. Cai и соавторы сообщают, что

у 48 больных БА с хорошим ответом на лечение монтелукастом содержание лейкотриенов в моче (LTE4) было выше, чем у резистентных пациентов (224 и 175 пг/мг соответственно; $p < 0,05$) [2]. Несмотря на то, что эта разница не является статистически значимой, авторы утверждают, что больные с уровнем LTE4 200 пг/мг или выше в 3,5 раза лучше отвечают на лечение монтелукастом, чем те, у кого этот показатель меньше 200. Аналогичная картина наблюдалась в исследовании, проведенном на детях [3], когда при уровне LTE4 100 пг/мг ответ на лечение монтелукастом улучшался в 3,2 раза. Несмотря на результаты этих исследований, определение цистоинил-лейкотриенов в моче не получило широкого распространения.

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

После обнаружения в 1991 году связи уровня выдыхаемого оксида азота (ENO) с аллергическим воспалением в дыхательных путях [4, 5] это соединение было апробировано в качестве атравматичного биомаркера для оценки воспалительного процесса при БА [6, 7].

Концентрация оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе зависит от скорости потока воздуха, пространственного

распределения вентиляции [10] и аксиальной диффузии NO [11]. Для идентификации ENO необходимо сделать один выдох с низкой скоростью потока (50 мл/с) и поддержанием положительного давления на выдохе [12]. Правильное выполнение этого приема гарантирует получение достоверного результата. В 2005 году Американское торакальное и Европейское респираторное общества опубликовали рекомендации относительно стандартов выполнения этого теста [13].

Концентрация ENO коррелирует с количеством эозинофилов в мокроте, степенью гиперреактивности дыхательных путей, уровнем IgE в плазме крови, результатами кожного прик-теста с аллергенами, симптоматикой БА и легочной функцией [14, 15]. Этот показатель имеет связь с возрастом, ростом, массой тела, полом и расой [16, 17]. В отличие от результатов функциональных исследований он не изменяется в течение дня и нескольких суток, что свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов этого теста (внутриклассовый коэффициент корреляции [BKK] 0,99) [19]. Курение, употребление алкоголя, проведение спирометрии, индукции мокроты и напряжение при выдохе уменьшают концентрацию ENO и, наоборот, присутствие озона или L-аргинина — увеличивает.

Определение ENO — надежный и чувствительный метод для скрининга в целях диагностики нелеченой БА. Чувствительность метода более 20 ppb среди лиц с подозрением диагноза БА составила 88%; при проведении спирометрии и пикфлоуметрии — 0–47% с прогностической ценностью отрицательного результата 92% [19]. По результатам исследования European Community Respiratory Health Survey II чувствительность ENO 18,5 ppb составила 69,2% с прогностической ценностью отрицательного результата 95%, что подтвердило возможность использования метода определения ENO в качестве скринингового [20]. Его с успехом применяют при дифференциальной диагностике хронического кашля, для идентификации гиперреактивности дыхательных путей и кашля при БА [21]. У пациентов с персистирующей БА этот тест используют как дополнительный, так как уровень ENO не коррелирует с тяжестью заболевания [22]. Серийное тестирование помогает при мониторинге активности БА [23, 24], переносимости лечения и ответа на него. Замечено, что повышение концентрации ENO происходит перед снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) [9, 25]. Таким образом, измерение ENO можно использовать для прогнозирования обострений БА [26]. С помощью этого теста можно идентифицировать рецидив при клинической ремиссии [24, 27], что позволит вовремя остановить скрытый воспалительный процесс, который приводит к ремоделированию дыхательных путей и ухудшению легочной функции.

По результатам изучения рентабельности этого теста сообщается об экономии 30–120 евро в год на каждого пациента. В США стоимость одного определения уровня ENO составляет 165 долларов. По итогам недавно проведенного исследования больные, которым своевременно сделали этот тест, в отличие от традиционно леченых групп, принимали ингаляционные кортикостероиды в меньшей дозе без увеличения частоты обострений. Поэтому кажущаяся, на первый взгляд, дороговизна этого метода компенсируется экономией за счет уменьшения затрат на медикаментозное лечение. Это подтверждено в исследованиях ACRN и BASALT. В настоящее время данный тест используют в клинических исследованиях традиционных и новых

методов лечения БА [30]. Разработка портативных анализаторов ENO будет способствовать своевременному и быстрому получению результатов тестирования как в условиях стационара, так и на дому [31].

Конденсат паров выдыхаемого воздуха

Анализ конденсата паров выдыхаемого воздуха (КВВ) — атравматичный метод оценки воспаления в дыхательных путях. КВВ накапливается на стенках холодной конденсирующей трубки при попадании на нее теплого воздуха при дыхании. Затем трубку помещают в специальный анализатор, который позволяет одновременно определять содержание летучих и нелетучих медиаторов воспаления в конденсате. Данный тест отражает изменения, происходящие при воспалении в жидкости, выстилающей дыхательные пути.

Этот тест легко выполним и может использоваться у детей и в офисных условиях без дополнительного обучения. В настоящий момент методика не стандартизирована и является предметом дальнейшего изучения. Под влиянием курения, употребления алкоголя, после физических нагрузок, при загрязнении носовой или ротовой полости, изменении температуры и влажности результаты исследования КВВ могут варьировать [32, 33–35]. Зависимости от возраста, пола, циркадного ритма и наличия инфекции не обнаружено.

Основными маркерами, определяемыми с помощью этого метода, при БА являются аденозин [36], маркер оксидантного стресса — перекись водорода [37], изопростан [38], NO [39], pH [40], аммиак, простагоиды и лейкотриены [41–43]. У больных БА в КВВ величина pH снижена и коррелирует с эозинофилией мокроты, уровнем общих нитратов/нитритов и показателями оксидантного стресса. Метод обладает хорошей воспроизводимостью (BKK 0,97). Показатели не зависят от времени года и не отражают клинический статус пациента [40]. Маркерами КВВ, коррелирующими с тяжестью состояния и/или отражающими ответ на терапию, являются перекись водорода, лейкотриены [44], 8-изопростан, нитраты и нитриты [45]. Концентрации некоторых известных медиаторов в КВВ настолько малы, что для их определения требуются специальные высокочувствительные методы обработки, что ограничивает применимость теста. Маркеры КВВ не коррелируют с таковыми в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [46].

Будущие исследования должны быть посвящены стандартизации процедур накопления КВВ, ратификации чувствительности анализа и установлению референтных уровней [47, 48]. Легкость проведения теста делает его полезным в протеомике и метаболомике для идентификации новых биомаркеров, изучения фенотипа заболевания и поиска новых подходов к лечению БА.

Исследование мокроты

Индукция мокроты — относительно атравматичный метод сбора образцов содержимого дыхательных путей. Он легко применим в клинических условиях.

Клетки мокроты. Клеточный состав мокроты у больных БА не одинаков. Установлено, что эозинофилия в мокроте является маркером тяжести этого заболевания и чувствительности к глюкокортикостероидам (ГКС). У пациентов с эозинофилией в мокроте наблюдается уплотнение альвеолярно-капиллярных мембран, положительная реакция на терапию ГКС [49, 50] и отсутствие корреляции с гиперреактивностью дыхательных путей [51]. Green [52]



и Jayaram [53] по результатам своих исследований сообщают, что в отличие от стандартного лечения при подавлении эозинофилии в мокроте уменьшается частота обострений и необходимость назначения гормонов в высоких дозах. Исходя из этого, можно предположить, что эозинофилия в мокроте является показателем неадекватного лечения воспаления в дыхательных путях и увеличенного риска повторного обострения.

Mehta [55] изучал синусит как фактор, способный повлиять на результаты исследования и лечения. У 201 пациента с БА были исследованы околоносовые пазухи с помощью компьютерной томографии (КТ) и произведен подсчет эозинофилов в мокроте. Тяжесть синусита, подтвержденного КТ-исследованием, коррелировала с количеством эозинофилов как в мокроте, так и в периферической крови, что свидетельствует о связи синусита с маркерами системного воспаления.

Супернатант мокроты. Многие потенциальные биомаркеры были исследованы в супернатанте индуцированной мокроты. Установлено, что уровни урокиназного активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена [58] при БА, в отличие от контроля, повышены, а содержание нейрокинина А [59] заметно увеличивается при обострении заболевания. Эти маркеры широкого распространения не получили. Вопреки ожиданиям, не обнаружено возрастания концентрации 8-изопростана при недавно диагностированной БА [38]. Saha и соавторы [60] измеряли содержание IL-13 в мокроте и в эндобронхиальных биоптатах. Несмотря на то, что при БА IL-13 в мокроте определяются чаще, чем в контрольных группах, однако они обнаружены лишь у половины обследованных больных БА и не были связаны с тяжестью клинического ее течения. Выдвинуто предположение, что содержание IL-13 в подслизистом слое и связках гладких мышц дыхательных путей увеличивается при тяжелом течении БА, но это должно быть экспериментально подтверждено.

Бронхоальвеолярный лаваж. Технические аспекты получения БАЛ экстенсивно изучались в течение двух десятилетий [61]. Основное преимущество бронхоскопического исследования — восстановление биологических образцов в виде клеточного или растворенного материала в питательных средах, взятых из мелких дыхательных путей и альвеолярных пространств. Документально зафиксирована хорошая переносимость этой процедуры при БА с течением от умеренно тяжелого до тяжелого [22, 62, 63]. БАЛ позволяет идентифицировать широкий диапазон медиаторов, характеризующих патофизиологию БА (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, фактор некроза опухоли альфа, молекулы межклеточной адгезии-1) [64].

Из-за отсутствия единых стандартов возникают трудности в интерпретации результатов, полученных в разных клиниках и лабораториях, — нередки случаи вариации показателей у одного больного, что уменьшает ценность данного метода. Осложнения при проведении БАЛ встречаются редко.

Исследования жидкости БАЛ у пациентов со стабильной умеренно тяжелой БА и у здоровых добровольцев не обнаружили статистически значимой разницы в клеточном ее составе. Однако есть предположения, что у больных количество эозинофилов выше. При БА умеренной тяжести без лечения стероидами эозинофилия в жидкости БАЛ была более выражена. Замечено также, что при БА, резистентной к стероидам, преобладал фенотип нейтрофильных

гранулоцитов [22]. Изучение характеристик клеточного состава и медиаторов в дыхательных путях с помощью БАЛ не обнаружило корреляции с тяжестью течения БА. Ограничением для применения этой процедуры является ее инвазивность.

Щеточная биопсия. Эта процедура позволяет получить свежие эпителиоциты, что невозможно при БАЛ или традиционной биопсии. При изучении полученных клеточных образцов доказано участие эпителиальных клеток в патогенезе БА и их изменение в ответ на бронхолитическую терапию. Бронхиальные эпителиоциты формируют первую линию защиты в дыхательных путях и являются связующим звеном между внешним пространством и воспалительными клетками. Они играют ключевую роль в патогенезе сенсибилизации к аллергенам и вирусных инфекций, связанных с БА [65]. Эпителиоциты при БА имеют характерные признаки: измененный цитокератиновый профиль, увеличенное высвобождение противовоспалительных медиаторов (IL-6, PGE₂, EGF, 15-HETE), более короткое время удвоения, повышенные секрецию слизи и чувствительность к апоптозу [66]. У пациентов, принимающих стероиды, эпителиальные метакроматические клетки отражают клиническую тяжесть патологического процесса [67]. Бронхиальные эпителиоциты являются потенциальным источником NO и, таким образом, играют важную роль в процессе воспаления в дыхательных путях [68]. Повреждение эпителиоцитов и последующий процесс репарации активизируют миофибробласты базальной пластинки, что приводит к каскаду событий, заканчивающихся гиперреактивностью дыхательных путей и ремоделированием [69].

В исследованиях отмечена безопасность процедуры получения эпителиоцитов. В зависимости от материального обеспечения технологии этой процедуры жизнеспособность полученных образцов может варьировать. Культура эпителиоцитов — модель для изучения различных механизмов *in vitro*. Однако результаты этих экспериментов нужно интерпретировать с осторожностью, потому что система *in vitro* значительно отличается клеточными реакциями и стимулами от таковых *in vivo* из-за недостатка нейрогуморальных обратных связей и связей с другими тканями.

Бронхиальная биопсия. С помощью данного метода можно получить информацию о морфологии различных анатомических структур дыхательных путей, таких как эпителий, базальная мембрана, подслизистая оболочка и гладкие мышцы. Поэтому его считают «золотым стандартом» для оценки воспаления в дыхательных путях. Полученные образцы тканей исследуют с использованием обычной и электронной микроскопии, иммуногистохимического метода окрашивания, флуоресценции, гибридизации, полимеразной цепной реакции для определения экспрессии мРНК цитокинов и молекул адгезии.

У здоровых людей эпителий интактный, отсутствуют инфильтраты в подслизистом слое. При бронхиальной биопсии у больных БА обнаруживают десквамацию эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, утолщение базальной пластинки, эозинофильные и лимфоцитарные инфильтраты в подслизистой оболочке. Утолщение базальной мембраны вследствие увеличенного депонирования коллагена в ретикулярном слое и пролиферация миофибробластов — признаки ремоделирования дыхательных путей, приводящего к стойкой обструкции [70]. В дыхательных путях при БА увеличиваются грануляция

тучных клеток и афинность клеточных рецепторов IgE [71]. Использование стероидов и других противовоспалительных средств сопровождается уменьшением инфильтрации эозинофилами и Th-лимфоцитами собственной пластинки эпителиальной оболочки [72]. Также увеличивается экспрессия IL-4, IL-5, эндотелина, эотоксина и ICAM-1. При исследовании биоптатов бронхов больных с тяжелой БА идентифицировано усиление экспрессии IL-8, IL-5, IFN- γ и эотоксина и уменьшение экспрессии IL-4, чего не наблюдалось у пациентов с умеренным течением болезни [73]. Изменения воспалительных медиаторов и клеточного профиля предшествуют клиническому ухудшению, что подчеркивает актуальность мониторинга биомаркеров. У пациентов со сниженным значением отношения ФЖЕЛ/ОФВ₁ наблюдалась более плотная базальная мембрана, что свидетельствует о ремоделировании дыхательных путей.

Изучение воспаления с использованием бронхиальных биоптатов может быть ограничено естественной анатомической вариабельностью, очаговым фокальным воспалением, размером образца, их количеством и квантификацией клеточного инфильтрата. Данная методика может быть усовершенствована в ходе дальнейших исследований.

Новый аналитический подход

В результате проведенного анализа сильных сторон, ограничений и интерпретации биомаркеров воспаления в дыхательных путях при БА сделаны выводы о том, что

отдельные показатели, имеющие выраженную чувствительность, специфичность и в определенной степени прогностическую ценность, могут быть использованы в качестве инструментов для совокупности больных, но не в целях индивидуального фенотипирования или прогнозирования реакции на лечение. С учетом сложного патогенеза и синдромной природы БА, не удивительно, что нет единого универсального биомаркера. Новая стратегия заключается в использовании комбинированного анализа и биоинформационных методик в целях извлечения необходимой информации из большого объема данных, отдельные составляющие которого могут быть недостаточно информативными. Авторы провели исследование по изучению биомаркеров воспаления в дыхательных путях (цитокины в жидкости БАЛ) у пациентов с тяжелой БА и сравнили их с таковыми при умеренном течении заболевания. Групповой анализ позволил выделить четыре молекулярных фенотипа, один из которых наиболее соответствовал тяжелому течению БА. Три остальных фенотипа помогают различить больных с БА, имеющей сходное клиническое течение [74]. Кроме того, данный подход дает возможность получить сведения о гиперреактивности, эозинофилии дыхательных путей, а также других важных характеристиках, используемых для прогнозирования. Следовательно, этот подход может широко применяться для извлечения необходимой информации из большого объема собранных данных.

д а й д ж е с т

д а й д ж е с т

д а й д ж е с т

Ранняя неинвазивная вентиляция после экстубации уменьшает летальность и снижает риск остановки дыхания у больных с хроническими респираторными заболеваниями

Пациенты с хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ) при экстубации подвергаются большому риску остановки дыхания с последующим летальным исходом. В онлайн-ом издании, а затем в журнале The Lancet была опубликована статья доктора Miquel Ferrer (Клинический госпиталь Барселоны, Университет Барселоны, Испания) и ее коллег, посвященная этому вопросу. На основании результатов рандомизированного управляемого исследования авторы делают вывод: у пациентов, которым сразу после экстубации проводилась неинвазивная вентиляция, в отличие от больных, которые подвергались обычной кислородной терапии, снижается риск нарушений дыхания и летального исхода.

В исследование были включены пациенты с ХРЗ с повышенным содержанием двуокиси углерода в крови (гиперкапния) перед экстубацией, поскольку в предыдущих экспериментах результаты этой категории больных при подобных манипуляциях рассматривались как наиболее положительные. Авторы зарегистрировали 106 находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) пациентов с ХРЗ и гиперкапнией. После экстубации одна группа пациентов (54 человека) была подвергнута неинвазивной вентиляции в течение 24 часов, другой группе (52 пациента) было назначено обычное лечение кислородом. Первичным результатом стало то, что в течение 72 часов после экстубации не было зафиксировано ни одного случая остановки дыхания.

Исследователи установили, что количество случаев остановки дыхания после экстубации у пациентов, прошедших

неинвазивную вентиляцию, было меньшим (15%), чем у пациентов, получивших обычную кислородотерапию (48%). Применение неинвазивной вентиляции для неотложной терапии пациентов с остановкой дыхания позволило избежать повторной интубации в 17 случаях из 27, а также способствовало снижению риска остановки дыхания после экстубации на 83% (это уменьшение не зависело от других возможных усугубляющих факторов). Смертность в течение 90 дней у пациентов из группы неинвазивной вентиляции была ниже (11%), чем у пациентов, получивших обычную кислородотерапию (31%).

Таким образом, благодаря проведению ранней неинвазивной вентиляции после экстубации удалось снизить риск остановки дыхания и уменьшить количество летальных исходов в 90-дневный период у больных с гиперкапнией при попытке самопроизвольного дыхания. Рекомендуется осуществлять повседневное внедрение этой стратегии для пациентов с ХРЗ, находящихся на ИВЛ.

В сопроводительном комментарии доктор Peter Calverley (Университетская больница Эйнтри, Ливерпуль, Великобритания) отметил: «Хотелось бы надеяться, что полученные данные изменят наше восприятие того, каким образом и когда необходимо предлагать инвазивный метод лечения пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких, нуждающимся в такой помощи».

<http://www.mdconsult.com>



М.М. Островський, І.О. Савеліхіна,
Івано-Франківський державний медичний університет

Оптимізація лікування загострень бронхіальної астми: роль і місце холінолітиків

Бронхіальна астма (БА) — одна з найпоширеніших хронічних хвороб, що вражає людей усіх вікових груп [2, 5, 7, 18]. Згідно зі статистичними даними на сьогодні у світі налічується близько 300 млн хворих на БА, а за прогнозами до 2025 року це число зросте до 400 млн [7, 18]. БА є причиною кожної 250-ї смерті у світі та 1% втрати працездатності. В Європі за останні 20 років смертність від БА зросла майже у 3 рази, підвищилася й частота звернень за екстреною допомогою.

Неухильне зростання захворюваності, необхідність тривалого лікування, значні фінансові витрати держави та хворого визначають важливість проблеми БА не лише з медичного, а й із фармакоекономічного погляду, адже ця патологія є одним із найвитратніших станів, що помітно впливає на життєву активність та якість життя пацієнтів [4].

Згідно з результатами численних досліджень більшість пацієнтів усе ще не контролюють хворобу та продовжують використовувати препарати швидкої дії [13]. На недостатній контроль захворювання скаржаться 82% хворих у Європі та 75% — у США [13]. GINA-2006 (Глобальне керівництво з діагностики та лікування БА) наголошує на необхідності попередження симптомів БА з метою протидії розвитку незворотних ускладнень її перебігу. Контроль над захворюванням має дуже важливе значення, оскільки кожне загострення БА — це зрив процесів адаптації у бік

прогресування незворотних, а отже, малокурабельних патологічних змін.

Загострення БА — це епізоди прогресуючого утрудненого (зі скороченням дихання) кашлю, свистячого дихання, скутості грудної клітки або комбінація цих симптомів, що характеризуються зменшенням потоку повітря на видиху (кількісно визначається під час вимірювання об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) та пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид}) [2, 5, 7].

Як впливає з даних, наведених у таблиці, починаючи із середньотяжкого ступеня загострення БА після швидкодіючих β_2 -агоністів призначають холінолітики [2, 5, 7].

З давніх-давен відомі рекреаційні та медичні властивості атропіну, що міститься в різних рослинах. Атропін у вигляді листя і коріння *Datura stramonium* (дурман) запровадили в лікувальну практику західної медицини на початку XIX століття медики розквартированого в Індії британського військового корпусу, які використовували цю рослину для лікування респіраторних розладів [16]. Лише відкриті у 1920-х роках адренергічні агоністи витіснили ці засоби з позицій препаратів першої лінії лікування БА і бронхообструктивного синдрому.

На початку 1970-х років інтерес до дослідження антихолінергічних речовин зріс через збільшення поширеності, захворюваності та смертності від БА і внаслідок розуміння потреби розвитку альтернативи терапії β -агоністами [16].

Таблиця. Вибір тактики лікування при різних ступенях тяжкості загострення БА (за матеріалами Наказу МОЗ України від 19.03.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»)

Легкий	Середньотяжкий	Тяжкий	Загроза зупинки дихання
Інгаляційні β_2 -агоністи швидкої дії 2–4 вдихи кожні 20 хв протягом 1 год	Збільшити інгаляції β_2 -агоністів швидкої дії до 6–10 вдихів кожні 1–2 год Додати інгаляційні холінолітики кожної години Додати оральні ГКС (0,5–1 мг/кг преднізолону на добу)	Госпіталізація: Киснева терапія Інгаляції β_2 -агоністів швидкої дії постійно протягом 1 год та з інтервалом менше години (рекомендовано через небулайзер) Додати інгаляційні холінолітики Системні пероральні ГКС	Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії: Киснева терапія Інгаляційні β_2 -агоністи Холінолітики ГКС в/в β_2 -агоністи п/ш, в/м, в/в Ксантини в/в Інтубація та штучна вентиляція легень
Відповідь повна і не потребує додавання інших ліків, коли ПОШ _{вид} > 80% від належного чи оптимального для пацієнта і триває 3–4 год		Повторна оцінка стану через 1 год (у разі ефективності тривалість лікування до 3 год); за неефективності терапії протягом 1–2 годин перевести у відділення інтенсивної терапії	

На сьогодні природний антихолінергетик атропін використовують дуже рідко через велику кількість побічних ефектів, пов'язаних із системним впливом препарату.

Створення нових антихолінергічних речовин — водорозчинних четвертинних амонієвих сполук, що погано адсорбуються, а відтак викликають незначні системні побічні ефекти, — відновило інтерес до антихолінергічних бронходилататорів. До того ж досягнуто успіхів у розумінні механізмів, що контролюють просвіт дихальних шляхів у здоровому та хворобливому станах.

Для підтвердження раціональності використання антихолінергічних препаратів у пацієнтів із гострою БА слід різнопланово розглянути механізми бронхоконстрикції та дилатації, опосередковані автономною нервовою системою.

Безумовно, холінергічні шляхи мають важливе значення в регуляції бронхомоторних відповідей, оскільки багато зовнішніх стимулів через активацію іригаторних рецепторів і вільних закінчень С-волокон можуть викликати рефлекторне підвищення активності парасимпатичної нервової системи, що провокує бронхоконстрикцію, яка реалізується через блукаючий нерв [11].

Іннервація дихальних шляхів здійснюється парасимпатичним і симпатичним відділами автономної нервової системи за участі норадренергічних і холінергічних медіаторів [9]. Більшість автономних нервів у дихальних шляхах людини — це розгалуження блукаючого нерва, еферентні прегангліонарні волокна якого сягають легень у ділянці коренів і йдуть уздовж бронхів у легені, забезпечуючи базальний тонус бронхіального дерева [9].

Еферентну іннервацію представлено постгангліонарними волокнами, які закінчуються як в епітелії, підслизових залозах та гладеньком'язових клітинах дихальних шляхів, так і в судинних структурах [16].

Аферентну (сенсорну) іннервацію парасимпатичної іннервації легень представлено іригаторними рецепторами та вільними закінченнями С-волокон. Активація цих рецепторів може зумовлювати рефлекторне підвищення активності парасимпатичної нервової системи, що провокує бронхоконстрикцію, яка реалізується через блукаючий нерв [11]. Вивільнення ацетилхоліну (Ах) в цих ділянках через стимуляцію мускаринових рецепторів призводить до скорочення гладеньких м'язів і підвищення секреції підслизовими залозами.

У дихальних шляхах людини мускаринові рецептори розміщені у гладеньких м'язах уздовж усього бронхіального дерева, а також у дихальному епітелії та підслизових залозах [9]. Виділяють, принаймні, п'ять фармакологічно різних підтипів мускаринових рецепторів, проте найбільш вивченими є M_1 -, M_2 - і M_3 -рецептори [11]. M_1 -рецептори локалізуються у парасимпатичних гангліях і беруть участь у нейротрансмісії, медіованої нікотинними рецепторами (рис. 1). Вони сприяють передачі нервових імпульсів через пресинаптичні ганглії завдяки модуляції функціонування нікотинних рецепторів і відповідають за підтримку холінергічного тону. Блокування M_1 -рецепторів зменшує холінергічний тонус, а відтак редукує бронхоконстрикцію. M_1 -рецептори локалізуються також у стінках альвеол, де їх функцію остаточно не вивчено, проте існують гіпотетичні теорії щодо впливу на регуляцію процесів катаболізму фосфатидилхоліну [14].

Пресинаптичні M_2 -рецептори розташовані на постгангліонарних закінченнях холінергічних нервів [11]. Вони інгібують вивільнення Ах, діючи як ауторецептори (за типом негативного зворотного зв'язку в нейрональній

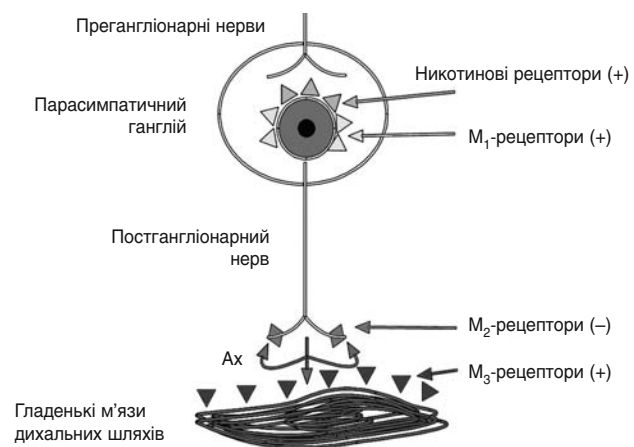


Рис. 1. Локалізація різних підтипів мускаринових рецепторів (адаптовано за Barnes J. Peter, 1996)

трансмисії), їх блокада призводить до вагусної бронхоконстрикції. M_2 -рецептори активуються вивільненням Ах і сприяють перериванню вивільнення у синаптичну щілину останнього, тим самим обмежуючи ступінь бронхоконстрикції. Вважається, що при БА функція цих рецепторів порушується, що призводить до посилення холінергічних рефлексів. Втрату функції M_2 -рецепторів спостерігають при вірусних інфекціях [9]. Подібні зміни мають місце також після експозиції озону чи «атаки» антигенів. Наслідком порушення функції M_2 -рецепторів є надмірна концентрація ацетилхоліну в нервових закінченнях, що сприяє посиленню бронхоконстрикції.

M_3 -рецептори розміщуються на поверхні гладеньком'язових клітин дихальних шляхів [11]. Їх активація призводить до вивільнення іонів кальцію і зниження рівнів внутрішньоклітинного аденозин-3'-, 5'-циклічного монофосфату, в результаті чого відбувається скорочення гладеньких м'язів дихальних шляхів. M_3 -рецептори локалізуються на підслизових залозах, де беруть участь у процесі регуляції секреції слизу. Стимуляція мускаринових рецепторів призводить до вазоконстрикції (шляхом активації M_3 -рецепторів клітин ендотелію і виділення оксиду азоту) [9].

Наявність M_2 - і M_3 -рецепторів у гладенькій мускулатурі повітропровідних шляхів, а також у підслизових залозах доведено ауторадіографічним методом [9, 11]. Розміщення M_1 -рецепторів у паренхімі легень підтверджено генетичними дослідженнями, які виявили високий рівень експресії M_3 -рецепторного гена впродовж усієї гладенької мускулатури дихальних шляхів із чіткою перевагою у периферичних відділах і підслизових залозах. Вірогідної експресії M_4 - або M_5 -рецепторів у легенях людини не зареєстровано.

Донедавна більшість дослідників вважали, що існує нерівномірний розподіл холінергічних рецепторів у бронхіальному дереві з переважним їх розташуванням у великих бронхах. Однак останні дослідження доводять, що ефекторні холіорецептори розташовані й у дистальних (дрібних) бронхах та підслизових залозах, а також в епітелії повітропровідних шляхів. Це так звані екстранейрональні холіорецептори, що не пов'язані з гілками парасимпатичної нервової системи.

Як виявилось, клітини епітелію повітропровідних шляхів у відповідь на дію прозапальних медіаторів виробляють Ах, який активує екстранейрональні холіорецептори, що зумовлює скорочення гладеньких м'язів периферичних дихальних шляхів (бронхоспазм) та збільшення секреції підслизових залоз (рис. 2) [12].

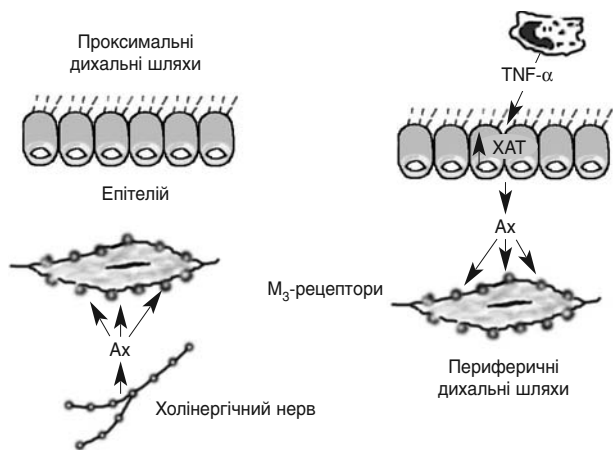


Рис. 2. Дія ацетилхоліну

Примітка. У проксимальних дихальних шляхах Ах вивільняється із вагусних парасимпатичних нервів та активує M_3 -рецептори на клітинах гладеньких м'язів. M_3 -рецептори також є у периферичних дихальних шляхах, але там немає холінергічної іннервації. Ці екстранейрональні рецептори можуть бути активовані Ах, що виділяється з епітеліальних клітин шляхом експресії холінацетилтрансферази (ХАТ) у відповідь на прозапальні впливи, такі як фактор некрозу пухлини (TNF- α).

Отже, погляди на те, що холінолітики є ефективними лише у разі обструкції верхніх дихальних шляхів, є застарілими і підлягають перегляду. Успішний досвід застосування холінолітиків при такому типовому захворюванні нижніх дихальних шляхів, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), підтверджує цю думку.

Значення симпатичної іннервації у повітропровідних шляхах досі не з'ясовано. Показано, що електрична стимуляція симпатичних нервів не може усунути бронхоспазм, зумовлений стимуляцією блукаючого нерва.

Одним із імовірних шляхів адренергічної регуляції дихання є інтеграція імпульсів від рецепторів бронхіального дерева і каротидного синуса на рівні стовбура мозку з подальшою стимуляцією викиду катехоламінів (переважно адреналіну) мозковою речовиною наднирників [9–11].

Сучасна концепція [8, 11] розглядає БА як хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що регулюється еозинофілами, Т-лімфоцитами, опасистими клітинами, макрофагами та їх медіаторами.

Запалення дихальних шляхів відображає комплексний процес, що починається із пошкодження епітелію бронхів, розладів мікроциркуляції та подальшої взаємодії ефекторних клітин та їх медіаторів. При антигенній стимуляції первинних ефекторних клітин (епітелій дихальних шляхів, опасисті клітини, макрофаги) вивільняються медіатори як негайного (рання фаза алергічної реакції), так і сповільненого (пізня фаза алергічної реакції) типів [8].

За даними К.Ф. Чернушенко (2003) та М. Wills-Kerp і соавторів (2003), запалення при БА є результатом змін імунної системи, що проявляються депресією CD8-Т-лімфоцитів-супресорів, активацією ІЛ-2 (Т-хелперів-1), збільшенням рівня ІЛ-4 (проліферація активованих В-лімфоцитів), активацією ІЛ-13 та Т-лімфоцитів-хелперів, що стимулюють синтез ІgЕ В-клітинами [14].

Рання фаза алергічної реакції є результатом активації опасистих клітин та макрофагів, укріплених специфічними ІgЕ. Зв'язування кількох сусідніх молекул ІgЕ, що покривають клітини, розпочинає серію біохімічних реакцій, які призводять до виділення попередньо синтезованих та накопичених у гранулах і зернистостях клітин медіаторів запалення: гістаміну, гепарину, протеолітичних та гліколітичних ензимів, серотоніну, фактора активації тромбоцитів (ФАТ), хемотаксичного фактора анафілаксії еозинофілів та нейтрофілівних гранулоцитів [8]. Крім того, *de novo* утворюються такі медіатори, як простагландин D2, лейкотрієн C4, аденозин і вільні перекисні радикали [8]. Разом ці медіатори викликають спазм гладеньких м'язів стінки дихальних шляхів.

Пізня фаза алергічної реакції починається з процесів активації вторинних ефекторних клітин (еозинофіли, нейтрофіли, моноцити) та викиду їх клітинних продуктів (лейкотрієни, простагландини, тромбоксан, інтерлейкіни, TNF, білки теплового шоку), що різко збільшує і поширює запальну реакцію через підвищення судинної проникності (гістамін, лейкотрієни C4, D4, брадикінін), експресію молекул адгезії на ендотелії, трансмембранну міграцію та діapedез запальних клітин (рис. 3) [8].

Зазначені плейотропні впливи призводять до погіршення мікроциркуляції, активації процесів перекисного окислення ліпідів, гіпоксії, стимуляції проліферації фібробластів (рис. 4), синтезу ними проколагену/колагену, а отже, прогресування незворотного фіброзу, ремоделювання бронхів, атрофії слизових оболонок (рис. 5) [14].

Біологічні ефекти вивільнених медіаторів можуть реалізовуватися безпосередньо чи опосередковано за такими механізмами [8]:

- спазм периферичних відділів бронхіального дерева провокується дією медіаторів, що виділяються з опасистих клітин, розміщених у великій кількості в дистальних ділянках бронхіального дерева (гістамін, лейкотрієни, фактори позитивного хемотаксису еозинофілів та нейтрофілів); ці механізми превалюють у ранній фазі алергічної реакції;
- вивільнені медіатори стимулюють аферентні закінчення блукаючого нерва і викликають генералізоване нейрогенне холінергічне звуження центральних бронхів



Рис. 3. Процес антигенної стимуляції первинних ефекторних клітин — макрофагів

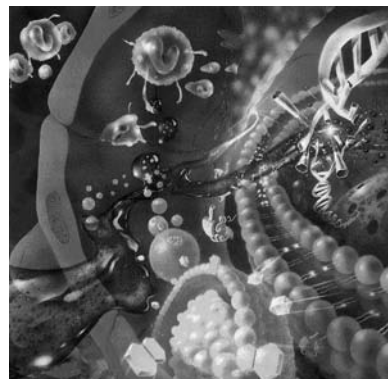


Рис. 4. Процес активації вторинних ефекторних клітин, синтез та секреція ними клітинних продуктів

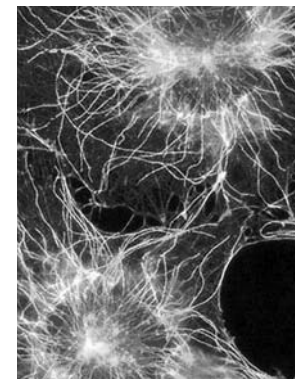


Рис. 5. Процес синтезу фібробластами проколагену

і гіперсекрецію слизу, що характеризує розвиток пізньої фази алергічної реакції.

Поєднанням та взаємопотенціюванням зазначених механізмів пояснюється гіперреактивність бронхів при БА. З огляду на це постає закономірне питання щодо можливості/доцільності/ймовірності впливу на низку епігенетичних механізмів становлення, перебігу й прогресування такого мультифакторного захворювання, як БА [6].

Доцільність та ефективність використання β_2 -агоністів у лікуванні БА, безсумнівно, ґрунтуються на їх впливі на ранню фазу алергічної реакції, оскільки вони здатні блокувати вивільнення таких попередньо утворених медіаторів алергічного запалення, як гістамін, гепарин, серотонін, ФАТ, хемотаксичний фактор анафілаксії еозинофілів і нейтрофілів, а також зменшувати проникність капілярів бронхіального дерева та поліпшувати слизово-в'ійчасте очищення [6]. Проте у фармакологічних дослідженнях було встановлено, що при тривалому застосуванні β_2 -агоністів, особливо пролонгованої дії, бронходилатаційний ефект поступово знижується [12] внаслідок як зменшення чутливості β_2 -рецепторів (тахіфілаксія), так і ефектів активації холінергічних механізмів у процесах бронхоспазму на етапах взаємодії вторинних ефекторних клітин у пізніх фазах алергічної реакції.

Стратегія застосування холінолітичної терапії полягає у розумінні ролі генералізованого нейрогенного холінергічного медіаторспровокованого бронхоспазму при загостренні БА та фундаментальній оцінці можливостей холінолітиків у корекції цього процесу, особливо ефектів пізньої фази алергічної реакції.

Антихолінергічні засоби протидіють передачі нервових імпульсів та впливу ацетилхоліну на мускаринові рецептори. На сьогодні найпопулярнішим антихолінергічним препаратом є іпратропію бромід — неселективний мускариновий антагоніст [13]. Цей препарат має місцеву активність, характеризується поганими ліпофільністю й адсорбцією із респіраторного і шлунково-кишкового трактів. Іпратропію бромід не впливає на секрецію слизу і циліарний кліренс. Важливою перевагою його використання при критичних станах у хворих на БА є відсутність збільшення кількості скорочень серця, що спостерігається при застосуванні β_2 -агоністів. Препарат майже не впливає на сечовиділення та внутрішньоочний тиск. Початок дії іпратропію броміду спостерігається через 3–30 хвилин зі збільшенням відповіді від 50% через 3 хвилини до 80% — через 30 хвилин. Максимальний бронходилатуючий ефект настає через 1–2 години; тривалість дії препарату — близько 8 годин [9].

Іпратропію бромід блокує пресинаптичні (M_2) і постсинаптичні (M_3) рецептори. З огляду на блокаду пресинаптичних M_2 -рецепторів препарат може збільшувати кількість ацетилхоліну, який вивільняється при холінергічній нервовій стимуляції, що послаблює ефект блокади постсинаптичних M_3 -рецепторів у гладеньком'язових клітинах і підслизових залозах проксимальних дихальних шляхів [9].

Іпратропію бромід має бронходилатуючу дію, знижуючи тонуус гладенької мускулатури дихальних шляхів та збільшуючи об'єм ОФВ₁ [9]. Бронходилатація, зумовлена іпратропію бромідом, пояснюється конкурентним зв'язуванням із М-холінорецепторами гладеньких м'язів бронхів [13]. Препарат зменшує секрецію залоз, у тому числі бронхіальних, запобігає звуженню бронхів, що виникає внаслідок вдихання цигаркового диму, холодного повітря, дії різних бронхоконстрикторних речовин [9, 13].

Іпратропію бромід сприяє більш комфортному диханню і зменшенню задишки [9]. Позитивна динаміка симптомів може бути більш виразною, ніж ОФВ₁, що особливо важливо для хворих із діагнозом ХОЗЛ II–III ступенів тяжкості та середньотяжкою й тяжкою БА [9, 13]. У цієї категорії пацієнтів застосування холінолітика може поліпшити переносимість фізичних навантажень й оптимізувати мукоциліарний кліренс.

Холінолітики мають деякі протизапальні властивості. Їх пряма протизапальна дія зумовлена зниженням експресії M_3 -рецепторів, що спричиняє зменшення утворення ацетилхоліну, хемотаксису нейтрофілів і продукції лейкотрієну B_4 [9]. Холінолітики регулюють деякі клітинні функції, секрецію, активність миготливого епітелію, його проліферацію і диференціацію, міжклітинну взаємодію, продукцію цитокінів і медіаторів запалення [9]. В експерименті вони запобігають індукованій алергеном мутагенній відповіді гладеньких м'язів [13].

Протизапальна дія холінолітиків зумовлює [9]:

- зменшення запальних явищ у дихальних шляхах;
- поліпшення бронхіальної прохідності;
- значне зменшення колонізації дихальних шляхів патогенними мікроорганізмами;
- зниження секреції слизу слизовими залозами і келихоподібними клітинами, що сприяє зменшенню проявів запалення.

При інгаляційному застосуванні холінолітики практично не здійснюють резорбтивного впливу [9]. Після інгаляції максимальна концентрація препарату у плазмі крові спостерігається через 1–3 години (виводиться нирками). Початок дії холінолітиків більш відстрочений, ніж β_2 -агоністів, пік дії спостерігається через 30–90 хвилин, ефект більш тривалий — 6–8 годин. Тривале застосування холінолітика забезпечує стабільний бронхолітичний ефект, при цьому на відміну від прийому β_2 -агоністів не спостерігається розвитку тахіфілаксії або десенситизації рецепторів. Згідно з експериментальними даними у разі тривалого застосування іпратропію броміду щільність мускаринових рецепторів у бронхах і легенях може навіть збільшуватися.

Найтипівішими побічними ефектами іпратропію броміду є сухість у роті, головний біль, нудота, підвищення в'язкості харкотиння, іноді — тахікардія, серцебиття, послаблення моторики шлунково-кишкового тракту, закрепи, затримка сечі, кашель, парадоксальний розвиток бронхоспазму, алергічні реакції; при потраплянні в очі — мідріаз, підвищення внутрішньоочного тиску (у пацієнтів із закритокутовою глаукомою), біль в оці, зрідка можуть спостерігатися легкі зворотні порушення акомодатії. У разі передозування спостерігається посилення антихолінергічних реакцій. Препарат слід обережно використовувати у пацієнтів із закритокутовою глаукомою, обструкцією сечовивідних шляхів унаслідок гіперплазії передміхурової залози.

У дослідженнях Brough та соавторів (1998) було показано, що застосування іпратропію броміду у хворих із загостренням БА як мінімум протягом 36 годин дає змогу прискорити відновлення функціональних показників і зменшити час перебування у стаціонарі: тривалість госпіталізації пацієнтів, які отримували цей холінолітик протягом 12, 36 та 60 годин, становила відповідно 5,4; 4,1 і 4 дні.

Холінолітики не є препаратами першого вибору терапії при загостренні БА, оскільки за ефективністю і швидкістю дії поступаються β_2 -агоністам [5]. Саме тому на сьогодні при загостреннях БА, починаючи з середнього ступеня тяжкості,



рекомендується застосовувати комбінації холінолітиків короткої дії та β_2 -агоністів. На фармацевтичному ринку України представлена комбінація іпратропію та фенотеролу — беродуал Н виробництва Boehringer-Ingelheim.

Бронходилатуючий ефект β_2 -агоністів короткої дії, зокрема фенотеролу, настає через 4–5 хвилин, сягаючи максимуму через 40–60 хвилин, тривалість дії — 4–5 годин.

Відомі ефекти фенотеролу [9]:

- виразна бронходилатуюча (бронхолітична) дія, запобігання генерації бронхоспазму, зниження опору дихальних шляхів, збільшення життєвої ємності легень;
- запобігання розвитку індукованого алергічного бронхоспазму;
- пригнічення гіперреактивності бронхів;
- позитивний вплив на мукоциліарний кліренс, стимуляція секреції слизу, активація функції миготливого епітелію;
- зниження тонуусу і скоротливої активності міометрію;
- практично не впливає на α_1 -адренорецептори серця, при інгаляційному введенні переважно діє на β_2 -адренорецептори бронхів, практично не впливаючи на β_2 -адренорецептори іншої локалізації;
- у терапевтичних дозах практично не викликає хронотропного та інотропного ефектів на серцево-судинну систему, не сприяє підвищенню артеріального тиску, зумовлює розширення вінцевих артерій.

Типовим побічним ефектом дії усіх β_2 -агоністів короткої дії є тремор скелетних м'язів. Регулярне використання β_2 -агоністів короткої дії у монотерапії може призвести до зниження контролю перебігу БА, підвищення гіперреактивності дихальних шляхів як відповіді на вплив прямих і непрямих провокуючих факторів (фізичні навантаження, алергени і т.д.) [9].

Отже, обґрунтуванням для використання комбінації β_2 -агоністів і антихолінергічних препаратів у пацієнтів із гострою БА є такі фактори, як різні механізми дії, початок бронходилатуючого ефекту і профілі побічних ефектів.

Терапія комбінованим препаратом із вмістом іпратропію броміду та фенотеролу має переваги перед монотерапією кожним із них. Ефективність їх комбінації зумовлюють різні механізми [9]:

- β_2 -агоністи діють через симпатичну нервову систему, холінолітики — через парасимпатичну;
- синергічний ефект;
- різні початок і тривалість дії (швидший початок у β_2 -агоністів і більш пролонгована дія у холінолітиків);
- удвічі знижена доза β_2 -агоніста порівняно з дозами при монотерапії зумовлює меншу частоту виникнення побічних ефектів при більшій клінічній ефективності препарату;
- простота у використанні; поліпшує комплаєнс, зменшує вартість та економить ресурси лікувальної установи (пацієнта).

Переваги подібних комбінацій підтверджено методами доказової медицини, зокрема даними мета-аналізу 32 рандомізованих досліджень [9].

1. У дорослих і дітей при ранньому використанні комбінації бронхолітиків короткої дії кількість госпіталізацій зменшилася на 30–45%.
2. Визначено дозозалежний ефект — найефективнішим виявилось використання трьох і більше доз холінолітика у поєднанні з β_2 -агоністом.
3. Зареєстровано клінічно значуще збільшення показників бронхіальної прохідності — ОФВ₁ і ПОШ_{вид}.

Безфреонний комбінований препарат беродуал Н після заміни фреонумісного газу-наповнювача на гідрофторалканумісний пропелент набув нових властивостей [9], що підвищило його ефективність унаслідок:

- формування більш дрібнодисперсної та низькошвидкісної «хмарки» аерозолі, що покращило доставку препарату в дистальні відділи дихальних шляхів;
- значного зниження ризику розвитку ефекту «холодного фреону» (рефлекторна затримка вдиху через низьку температуру потоку);
- можливості ефективного застосування інгалятора за низьких температур;
- відсутності ефекту нестабільності дози;
- значного зростання екологічної безпечності (не руйнує озонового шару).

У деяких випадках застосування комбінації холінолітика з β_2 -агоністами може бути ефективним у хворих, рефрактерних до монотерапії β_2 -агоністами [2, 5, 7]. Безумовним показанням до призначення антихолінергічних препаратів при загостренні БА є бронхоспазм, зумовлений застосуванням β -блокаторів та інгібіторів моноамінооксидази (МАО) [9]. Холінолітики у комбінації з β_2 -агоністами показані при нічній БА, патології в осіб похилого віку та БА, індукованій атмосферними поллютантами і хімічними ірригаторами [9]. Доведено протекторну роль іпратропію броміду проти бронхоспазму, зумовленого вдиханням парів діоксиду сірки, озону, диму (особливо цигаркового). Хворі на БА віком від 40 років та хворі на ендогенну БА краще відповідають на лікування іпратропію бромідом, ніж молодші пацієнти та хворі на атопічну БА [9].

Нещодавно було розроблено селективний антимускариновий препарат тривалої дії тіотропію бромід [1, 11], що селективно впливає на М₁- і М₃-рецептори. У бронхах людини тіотропію бромід здійснює інгібуєчий ефект із повільним початком дії (максимальний бронходилатуючий ефект отримано через 1,5–2 години).

Розуміння лікарями-інтерністами всієї складності та багатогранності патогенетичних механізмів БА має реалізовуватися у застосуванні холінолітика пролонгованої дії тіотропію броміду в схемах курації хворих із тяжкою БА, що погано контролюється, як препарату планової базисної терапії, а також на більш пізніх етапах захворювання, що супроводжуються ремоделюванням бронхіального дерева на фоні зменшення чутливості β_2 -рецепторів.

Насамкінець слід зазначити, що стратегія застосування холінолітичної терапії при загостренні БА відповідає сучасній концепції, наведеній у GINA-2006 [2, 5, 7], адже доповнення терапії іншими контролюючими засобами має такі переваги перед призначенням більших доз інгаляційних ГКС:

- досягнення та утримання контролю БА на тривалій період;
- швидке зменшення обструкції дихальних шляхів та профілактика гіпоксемії;
- призначення інгаляційних ГКС значно зменшує запалення дихальних шляхів, тоді як бронхіальна гіперреактивність знижується значно повільніше, що потребує додаткового призначення бронхолітика;
- вплив на генералізований нейрогенний медіаторопосередкований холінергічний бронхоспазм;
- вплив на секрецію слизу — «волога» БА (М₂- і М₃-холінорецептори у підслизових залозах);
- перевага нічних симптомів БА чи підвищення їх частоти («нічна» БА);

- наявність вірусних інфекцій, особливо хронічних: гепатити, ВІЛ, цитомегаловірусна інфекція, герпесна і папіломавірусна інфекція (дисфункція M_2 -холінорецепторів зворотного зв'язку, стимуляція *n. vagus* та викид ацетилхоліну);
- бронхоспазм, зумовлений застосуванням β_2 -блокаторів та інгібіторів МАО;
- вплив на різні ланки запального процесу (ІЛ-4, ІЛ-1, Т-хелпери, Т-супресори, TNF, INF) [14];
- поліморфізм β_2 -адренорецепторів за гомозиготним типом B16 Arg/Arg (15% — європейці, 30% — монголоїдна, 30% — негроїдна раса) [17];

- БА у пацієнтів старших вікових груп:
 - зменшення чутливості β_2 -рецепторів без зміни кількості М-холінорецепторів чи навіть її збільшення при тривалому застосуванні іпратропію броміду [19];
 - остеопороз [3];
- комбінація β_2 -агоніста з холінолітиком іпратропію бромідом може сприяти більш виразному ефекту, ніж застосування кожного препарату окремо;
- наявність супутньої серцево-судинної патології;
- поєднання БА з ХОЗЛ.

дайджест

дайджест

дайджест

Исследование в области генотерапии: активизация выработки иммунного белка

В августе 2009 года в онлайн-выпуске *Proceedings of the National Academy of Science* были опубликованы данные клинических исследований, в ходе которых ученые медицинского факультета Университета Массачусетса и Университета Флориды в Гайнесвилле обнаружили у пациентов новые функциональные гены с наследственным дефектом, который может привести к фатальным заболеваниям легких и печени.

«Это испытание представляет собой очень важный шаг в развитии потенциальной генотерапии более чем для 100 тыс. жителей США, которые страдают α_1 -антитрипсиновой недостаточностью», — сообщил Terence Flotte, главный автор исследования.

У пациентов с α_1 -антитрипсиновым дефицитом не могут вырабатываться защитные формы белка антитрипсина α_1 , которые обычно синтезируются в печени и защищают легкие от воспаления. Пациенты с недостаточным количеством антитрипсина α_1 уязвимы для инфекций и раздражителей, находящихся в воздухе (например, табачный дым), у них часто развиваются жизнеугрожающие заболевания легких.

В ходе клинического исследования три пациента были привиты в верхнюю часть предплечья инъекциями безопасного вируса, содержащего копии правильного гена α_1 -белка, после чего у них на протяжении года наблюдалась способность вырабатывать незначительное количество α_1 -антитрипсина. Хотя выработанное количество не могло считаться значимым в лечебном смысле, но исследование обеспечило весомое «доказательство принципа», что исправленный, нормально функционирующий ген способен инициировать выработку белка.

Недавно Национальному институту сердца, легких и крови был предоставлен пятилетний грант в 2 млн долларов для дальнейших клинических испытаний по изучению использования аденосателлитного вируса для выработки гена α_1 -антитрипсина.

В ходе испытания была установлена безопасность аденосателлитного вируса, используемого для «заражения» клетки пациентов заменяемыми генами, которые потом выполняют жизненно важную работу по производству белка α_1 . Девять пациентов были разделены на три группы для проведения генотерапии в Общем клиническом исследовательском центре Медицинского центра Университета Флориды в Шанде. Пациенты получили девять инъекций в верхнюю часть недоминирующей руки (правши — в левую, левши — в правую) с разной дозировкой в группах. Через 365 дней после инъекций у трех пациентов, которые получили самую большую дозу, переданные гены вырабатывали

α_1 -белок в значительном количестве, доказывая, что нормальный ген был успешно передан и начал выполнять предписываемую ему функцию в мышцах.

«Я надеюсь, что пациенты с дефицитом α_1 -белка будут удовлетворены так же, как и я. Конечно, это исследование не дает нам никаких гарантий, но у нас появился хороший шанс разработать систему лечения, используя этот метод, — сказал доктор Flotte. — У пациентов, получивших самую большую дозу в этом исследовании, наблюдалась трансгенная экспрессия. И хотя этот результат — лишь незначительный процент того, что мы планируем получить в будущем, мы уверены, что сможем достигнуть намеченных показателей у пациентов при использовании такого подхода с увеличенной дозой».

Несмотря на то, что у пациентов наблюдался несколько повышенный иммунный ответ на переносчик гена, который должен быстро разрушиться после доставки своего груза, исследователи не обнаружили признаков отторжения переданных генов или выработанного белка. «Это действительно хороший признак, — отметил профессор Brantly, который в своей медицинской практике наблюдал около 150 пациентов с α_1 -дефицитом. — После инъекций пациенты в течение 5 дней находились под нашим контролем на стационарном наблюдении. Не было никаких побочных эффектов, только минимальные покраснения. К окончанию указанного срока все пациенты были готовы к выписке».

В настоящее время как единственный ограниченно эффективный метод лечения пациентов с серьезными симптомами нарушения дыхания используют еженедельные внутривенные инъекции α_1 -белка, полученного из человеческой плазмы, которые необходимо проводить в течение всей жизни пациента. С помощью этого метода вылечить больного нельзя, но можно замедлить прогрессирование заболевания.

«Это исследование — реальное доказательство того, что генотерапия для пациентов с α_1 -дефицитом реально возможна, — сказал John Walsh, президент и генеральный директор некоммерческого Альфа-1 Фонда, который поддерживает эти исследования более десяти лет. — Доступная сейчас стимулирующая терапия замедлила прогрессирование легочных заболеваний и продлила жизнь многим нашим пациентам. Надежда на генотерапию заключается в том, что благодаря одноразовой короткой серии инъекций организм больного сможет сам вырабатывать α_1 -белок, необходимый для нормальной жизни».

<http://www.medicalnewstoday.com>



А.Л. Верткин, А.С. Скотников,
Московский государственный медико-стоматологический университет

Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией

Бронхиальная астма (БА) известна с глубокой древности. Многие ученые и мыслители, в том числе и Гиппократ, утверждавший, что «осмотр тела — целое дело: он требует знания, слуха, обоняния, осязания, языка, рассуждения», задумывались над причинами возникновения, а также особенностями течения и возможностями терапии, если о таковой вообще можно было говорить тысячелетия назад. А размышлять на эту тему было действительно необходимо, поскольку уже тогда у огромного количества детей, подростков, взрослых и стариков периодически возникали приступы удушья и кашля с отделением скудной прозрачной мокроты.

Именно Гиппократ ввел термин «астма», что в переводе с греческого означает «удушье». В его трудах в разделе «О внутренних страданиях» встречаются указания на то, что астма носит спастический характер, а одной из причин, вызывающих удушье, являются сырость и холод. Учение Гиппократа, стремившегося объяснить возникновение болезней, в том числе и БА, определенными материальными факторами, было в дальнейшем продолжено в трудах многих врачей.

Так, в III веке до н.э. древний врачеватель Аретей сделал попытку разделить БА на две формы. Одна из них была близка к современному представлению о «рецидивирующей сердечной астме», возникающей у больного во время незначительной физической нагрузки. Другая форма одышки, по мнению Аредея, провоцировалась холодным и влажным воздухом, а проявлялась спастическим затруднением дыхания — именно она и была близка к представлению об истинной БА.

Уже тогда стало ясно, что изучаемый недуг довольно серьезен, а последующее наблюдение за больными позволило установить, что болезнь основательно изменяет качество их жизни далеко не в лучшую сторону и с трудом поддается лечению. К слову сказать, единственным методом терапии БА в те времена являлись кровопускание и свежий воздух, а чтобы сделать несколько шагов к победе над этим недугом, должны были пройти века.

Однако причины возникновения болезни и ее обострения долгое время оставались неизвестными и неизученными.

Во II веке н.э. римский врач Гален пытался экспериментально обосновать причины возникновения затруднения дыхания, и хотя его эксперименты не увенчались успехом, сам факт исследования механизма нарушения дыхания при астме был явлением единичным и очень прогрессивным.

В эпоху Возрождения научные исследования в различных областях медицины стали весьма популярны. Итальянский врач Джероламо Кардано (1501–1576), диагностировав у английского епископа БА, предписал ему в качестве лечения диету, физические упражнения и замену пуховой перины, на которой спал епископ, подстилкой из обычной ткани. Больной выздоровел. Это была блестящая догадка врача того времени в области лечения БА.

Подтверждая участие аллергенов в развитии БА, бельгийский ученый ван Гельмонт (1577–1644) первым описал приступ удушья, возникающий в ответ на вдыхание домашней пыли и употребление в пищу рыбы. Он предположил, что местом, где разворачивается болезненный процесс при астме, являются бронхи. Догадка, что БА возникает в результате сокращения мышц бронхов, почти столетием позже была высказана Джоном Хантером в 1750 году. Сегодня хорошо известно и широко доказано, что в патогенезе бронхообструкции играют роль гиперсекреция слизи, отек слизистой бронхов и бронхоспазм, а для уровня науки XVII века это были довольно смелые высказывания.

Таким образом, роль аллергии и хронического аллергического воспаления в патогенезе БА была доказана уже несколько веков назад, а первыми целенаправленными шагами в ее лечении тогда стали элиминационные мероприятия и исключение аллергенов из продуктов питания.

Позднее, в 20-х годах прошлого столетия, ученые предложили одну из форм БА называть атопической, тем самым подчеркивая ее основополагающий аллергический компонент.

Однако необходимо заметить, что не вся БА является зависимой от воздействия аллергенов. Так, в большинстве стран Европы и Америки еще с 1918 года БА разделяют на вызываемую внешними факторами (asthma extrinsic)

и связанную с внутренними причинами (asthma intrinsic). По современным представлениям первая соответствует понятию неинфекционно-аллергической, или атопической, БА, а вторая — инфекционно-зависимой, включающей случаи, связанные с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями респираторного аппарата, эндокринными и психогенными факторами. Также в качестве отдельных вариантов выделяют так называемую аспириновую астму и астму физического усилия.

Но при таком разнообразии этиологических форм заболевания всех их объединяет одно — клиника, которую в 30-х годах XIX века блистательно описал выдающийся русский клиницист Г.И. Сокольский: «Человек, страдающий астмой, только что заснувший, просыпается с чувством стеснения в груди. Состояние сие не состоит в боли, но кажется, будто какая-то тяжесть положена ему на грудь, будто давят его и душат внешней силой... Человек вскакивает с постели, ищет свежего воздуха. На лице его побледневшем выражается тоска и опасение от задыхания... Явления сии, то увеличиваясь, то уменьшаясь, продолжаются до 3 или 4 часов утра, после чего спазм утихает и больной может вздохнуть глубоко. С облегчением он откашливается и усталый засыпает...».

Возвращаясь к сегодняшней действительности, необходимо отметить, что в России БА диагностируется у 10% детей и у 5% взрослого населения, причем около двух третей пациентов заболевают ей еще в детском возрасте [1]. БА зарегистрирована у 1% взрослых жителей столицы, однако при более тщательных исследованиях этот показатель может возрасти до 8% [2].

Доля больных БА составляет около 3% от всех вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) в России, а примерно в 75% подобных случаев поводом для обращения за медицинской помощью служат жалобы на одышку или удушье. Только в Москве БА ежегодно является поводом для вызова СМП более чем к 60 тыс. пациентов, при этом 10–12% больных госпитализируются в стационары. Догоспитальная летальность больных с бронхообструкцией в Москве составляет 0,04% от общего количества вызовов [3].

Летальность от БА также продолжает расти, а около 80% всех смертей связаны с факторами, которые потенциально можно было предотвратить [4].

Прежде всего, это:

- неспособность врача правильно оценить состояние пациента и тяжесть развившегося обострения БА;
- неправильное поведение больного, заключающееся в неверной оценке своего состояния, и невыполнение рекомендаций врача;
- неадекватное обучение больного (уровень доказательности А);
- недостаточное использование при лечении БА ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС).

Острая бронхиальная обструкция в случае атопической БА развивается при воздействии на бронхиальные стенки медиаторов аллергической реакции I типа (уровень доказательности А). Обсуждается возможная патогенетическая роль в реакции иммуноглобулинов G (субкласса IgG4).

Генез поздней реакции объясняют воспалением бронхиальной стенки с привлечением нейтрофилов и эозинофилов хемотаксическими факторами аллергической реакции I типа. Есть основания полагать, что именно поздняя реакция на аллерген значительно усиливает гиперреактивность бронхов на неспецифические раздражители. В ряде случаев именно она является основой развития астматического статуса [5].

Также выделяют ряд факторов риска развития БА, подразделяемые на предрасполагающие и причинные, которые сенсибилизируют дыхательные пути и провоцируют начало заболевания, а также усугубляющие и триггерные, которые способствуют развитию очередного обострения болезни.

1. Важнейшим предрасполагающим фактором для развития БА считают атопию — генетическую предрасположенность к аллергическим реакциям.
2. К причинным факторам относят ингаляционные (клещи домашней пыли, шерсть животных, пыльца растений), профессиональные (уровни доказательности В, С), лекарственные (аспирин) и пищевые (консерванты, красители) аллергены.
3. В роли усугубляющих факторов могут выступать курение (уровни доказательности В, С), загрязнение воздуха, респираторная вирусная инфекция, паразитарные инфекции.
4. Триггерами, или веществами, непосредственно вызывающими обострение, служат аллергены, респираторная вирусная инфекция, физическая нагрузка, резкие запахи, холодный воздух, изменение погоды, эмоциональные стрессы.

Как известно, диагноз БА довольно часто ставится ошибочно больным с хроническим обструктивным бронхитом. Существует ряд признаков, позволяющих анамнестически, клинически и инструментально разграничить данные заболевания (табл. 1).

Необходимо запомнить, что при БА ограничение скорости воздушного потока часто обратимо полностью (как спонтанно, так и под влиянием лечения), в то время как при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) полной обратимости не бывает, и болезнь прогрессирует, если не прекращено воздействие патогенных агентов.

Помощь в постановке диагноза оказывает выяснение семейного анамнеза и атопического фона. Диагноз БА почти наверняка подтверждают повторные приступы ночного кашля у практически здоровых детей. У некоторых детей симптомы астмы провоцирует физическая нагрузка. Для постановки диагноза необходимы исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с бронходилататором, спирометрический тест с физической нагрузкой, а также аллергообследование с определением общего и специфического IgE, постановка кожных проб.

Одну из групп больных, где диагноз БА врач или не ставит, или пропускает, составляют люди пожилого возраста. В пожилом возрасте затруднена не только диагностика астмы, но и оценка тяжести ее течения.

Мы проанализировали 6425 протоколов аутопсий больных пожилого возраста (средний возраст — 68 ± 16 лет), умерших

Таблица 1. Дифференциальная диагностика БА и хронического обструктивного бронхита

Анамнез	Хронический обструктивный бронхит	Бронхиальная астма
Возраст	Обычно старше 35 лет	Любой, нередко
Курение	20 пачек/лет и более	Возможно, но редко
Грудные болезни в детстве	Возможны	Часто
Кашель с мокротой	Многие годы	Часто недавно
Начало одышки	Постепенное	Внезапный приступ
Одышка в покое	Только на поздних стадиях	Характерна
Утренний кашель	Характерен	Не типичен
Ночной кашель	Не типичен	Типичен

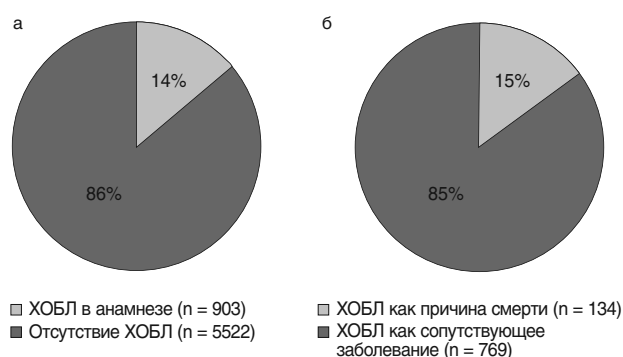


Рис. 1. Результаты анализа протоколов

с 2002 по 2007 г. в одном из крупных многопрофильных стационаров Москвы, и обнаружили, что 903 из них (14%) страдали хронической бронхообструкцией. Причем причиной смерти 134 пациентов этой группы (15%) стала именно она (Верткин А.Л., Скотников А.С., 2008) (рис. 1а, б).

Как упоминалось ранее, БА нередко неправильно диагностируют и, как следствие, назначают неадекватную терапию. Особенно трудно диагностировать астму у детей, людей пожилого возраста, а также при воздействии профессиональных факторов риска, сезонной БА и при кашлевом варианте астмы. Чаще всего большие трудности представляет диагностика БА у детей, так как эпизоды свистящих хрипов и кашель — наиболее частые симптомы при детских болезнях.

Патогномоничными признаками БА, свидетельствующими в пользу наличия аллергического компонента в воспалении, являются эозинофилия крови (число эозинофилов — 500–1000 мкл), причем характерно колебание числа эозинофилов — повышение ночью и в период контакта с аллергеном и уменьшение во время лечения ГКС. Присоединение же инфекции сопровождается снижением числа эозинофилов и увеличением числа нейтрофилов. СОЭ обычно в норме, а ее повышение свидетельствует о присоединении инфекции. Для диагностики БА определение лейкоцитарной формулы не нужно, оно показано только при подозрении на вторичную инфекцию.

Немаловажен и общий анализ мокроты, который позволяет выявить некоторые элементы, специфичные для БА, такие как:

- спирали Куршмана — беловато-прозрачные штопорообразно извитые трубчатые образования, представляющие собой «слепки» бронхиол, обнаруживаемые, как правило, в момент спазма бронхов;
- кристаллы Шарко — Лейдена — гладкие бесцветные кристаллы в форме октаэдров, которые состоят из белка, освобождающегося при распаде эозинофилов, представленных в большом количестве при аллергическом воспалении;
- большое количество эозинофилов (до 50–90% всех лейкоцитов).

Для успешного оказания помощи больным на догоспитальном этапе необходимо помнить, что пациенты с БА, помимо бронхообструктивного синдрома, имеют огромный спектр сопутствующей патологии, состоящий из комбинации трех и более нозологий. Данная ситуация объединена в понятие «полипатия» (рис. 2а, б).

Так, у женщин ХОБЛ в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), желчекаменной болезнью (ЖКБ) и миомой матки встречается в 28% случаев, в комбинации с ПИКС и узловым зобом (УЗ) — в 16%, а в сочетании с ЖКБ и УЗ — в 11% случаев (рис. 2а).

Среди пациентов мужского пола ХОБЛ в сочетании с ПИКС и доброкачественной гиперплазией предстательной

железы (ДГПЖ) встречается в 20% случаев, в комбинации с ПИКС и злокачественными новообразованиями различной локализации — в 12%, а в сочетании только с опухолями — в 8% случаев (Верткин А.Л., Скотников А.С.) (рис. 2б).

Поэтому одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов с использованием теофиллинов, кромонов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и т.д. в данных случаях недопустимо. В сложившейся ситуации особую роль приобретают новые технологии неинвазивных, а именно аэрозольных, способов быстрой доставки селективных лекарственных средств в дыхательные пути, благодаря чему достигается высокая местная активность ингаляционных средств, позволяющая не только эффективно уменьшать проявления бронхоспазма, но и в значительной степени снижать частоту системных побочных эффектов.

Единственной группой лекарственных препаратов, уменьшающей аллергическое воспаление в бронхах, являются ГКС, в частности ингаляционные ГКС.

Чем же должен руководствоваться доктор, назначая лекарственную терапию? Чем определяются показания для госпитализации больных БА? Ответом на эти вопросы может стать лишь алгоритм — некая последовательность действий медицинского работника с целью диагностики и купирования синдрома бронхообструкции, который должен включать в себя:

- постановку диагноза;
- определение степени тяжести обострения болезни;
- выбор препарата, его дозы и формы введения;
- оценку эффекта лечения;
- определение дальнейшей тактики ведения больного.

В руководстве по диагностике и лечению БА основная роль в лечении отводится совместному применению ингаляционных ГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов. Ингаляционные кортикостероиды как средства базисной терапии БА признаны во всем мире. Для хорошего контроля течения заболевания они требуют длительного применения. Их дозы определяются степенью тяжести астмы, полный клинический эффект применения стероидов проявляется после 2–3 недель планового применения [6].

Алгоритм неотложной фармакотерапии при обострении БА представлен в таблице 2, а ежедневная базисная терапия заболевания — в таблице 3.

Согласно критериям эффективности лечения, ответ на терапию считается:

- «хорошим», если состояние пациента стабильное, одышка и количество сухих хрипов в легких уменьшились,

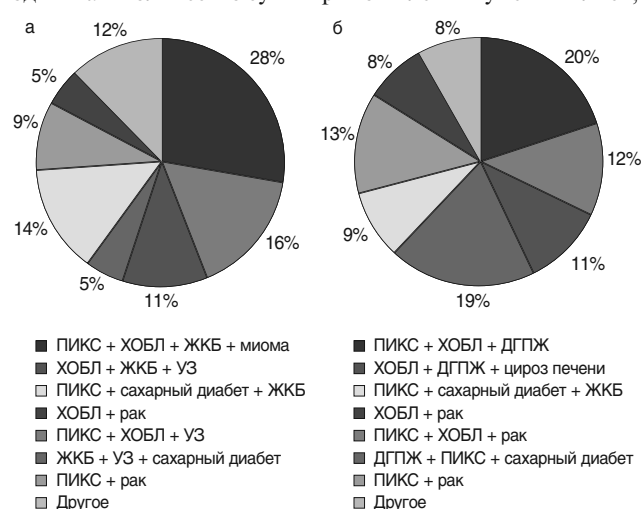


Рис. 2. Структура сопутствующей патологии

Таблица 2. Алгоритм неотложной фармакотерапии при обострении БА

Тяжесть обострения	Медикаментозная терапия	Результат
Легкий приступ	Сальбутамол по 2,5 мг (1 небула) через небулайзер в течение 5–15 минут или беродуал 1 мл (20 капель) через небулайзер в течение 10–15 минут (уровень доказательности А) При неудовлетворительном эффекте повторить аналогичную ингаляцию бронхолитика до 3 раз в течение часа При любом приступе оценка терапии бронходилататорами проводится через 20 минут	Купирование приступа
Среднетяжелый приступ*	Сальбутамол 2,5–5,0 мг (1–2 небулы) через небулайзер в течение 5–15 минут или беродуал 1–3 мл (20–60 капель) через небулайзер в течение 10–15 минут (уровень доказательности А) + преднизолон 60 мг в/в или будесонид через небулайзер 1000 мкг в течение 5–10 минут (уровень доказательности А)	Купирование приступа Госпитализация в терапевтическое отделение
Тяжелый приступ*	Беродуал 1–3 мл (20–60 капель) через небулайзер в течение 10–15 минут + преднизолон 120 мг в/в + будесонид 2000 мкг через небулайзер в течение 5–10 минут (уровень доказательности D)	Госпитализация в терапевтическое отделение
Астматический статус**	Сальбутамол 5,0 мг (2 небулы) через небулайзер в течение 5–15 минут или беродуал 3 мл (60 капель) через небулайзер в течение 10–15 минут + преднизолон 120 мг в/в + будесонид 2000 мкг через небулайзер в течение 5–10 минут (уровень доказательности А) При неэффективности — интубация трахеи, искусственная вентиляция легких, кислородотерапия (уровень доказательности D)	Госпитализация в реанимационное отделение

Примечания: * — при отсутствии небулайзеров или при настойчивой просьбе больного возможно введение 2,4% раствора эуфиллина 10,0–20,0 мл внутривенно в течение 10 минут; ** — при неэффективности терапии тяжелой степени обострения и угрозе остановки дыхания у взрослых возможно введение 0,1% раствора адреналина 0,5 мл подкожно (уровень доказательности B).

пиковая скорость выдоха (ПСВ) увеличилась на 60 л/мин (у детей — на 12–15% от исходного);

- «неполным», если состояние пациента нестабильное, симптомы выражены в прежней степени, сохраняется плохая проводимость дыхания и нет прироста ПСВ;
- «плохим», если симптомы выражены в прежней степени или нарастают, а ПСВ ухудшается.

Немаловажен и способ доставки лекарственного препарата к рецепторам бронхов. В настоящее время все более широкое применение находит небулайзерная терапия. Слово «небулайзер» происходит от латинского слова nebula, что означает «туман». Небулайзер — это устройство для преобразования жидкости в аэрозоль с особо мелко-дисперсными частицами, способными проникать преимущественно в периферические бронхи. Цель небулайзерной терапии состоит в доставке терапевтической дозы препарата в аэрозольной форме непосредственно в бронхи больного и получении фармакодинамического ответа за короткий период времени (5–10 минут). Небулайзерная терапия, создавая высокие концентрации лекарственного вещества в легких, не требует координации ингаляции с актом вдоха, что имеет существенное преимущество перед дозированными аэрозольными ингаляторами.

Эффективность ингаляций зависит от дозы аэрозоля и определяется рядом факторов:

- количеством продуцируемого аэрозоля;
- характеристикой частиц;
- соотношением вдоха и выдоха;
- анатомией и геометрией дыхательных путей.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что оптимальными для попадания в дыхательные пути и, соответственно, рекомендуемыми к использованию являются аэрозоли с диаметром частиц 2–5 мкм. Более мелкие частицы (менее 0,8 мкм) попадают в альвеолы, где быстро всасываются или выдыхаются, не задерживаясь в дыхательных путях и не обеспечивая терапевтического эффекта. Таким образом, достигается более высокий терапевтический индекс лекарственных веществ, определяющий эффективность и безопасность проводимого лечения.

Небулайзерная терапия обладает рядом преимуществ перед дозированными аэрозольными ингаляторами (уровень доказательности А):

- отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля;
- возможность использования высоких доз препарата и получение фармакодинамического ответа за короткий промежуток времени;
- непрерывная подача лекарственного аэрозоля с мелко-дисперсными частицами;
- быстрое и значительное улучшение состояния вследствие эффективного поступления в бронхи лекарственного вещества;
- легкая техника ингаляций.

Препараты для небулайзерной терапии применяют в специальных контейнерах, небулах, а также растворах,

Таблица 3. Ежедневная базисная терапия заболевания

Фармакотерапия	«Шаги» увеличения или уменьшения объема терапии				
	1	2	3	4	5
Средства для купирования симптомов	Бета-2-агонисты короткого действия по потребности				
Препараты базисной «контролирующей» терапии	Нет	Выбрать один из препаратов: Низкие дозы ИГКС Анти-LT	Выбрать один из препаратов: Низкие дозы ИГКС + LABA Средние-высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + анти-LT Низкие дозы ИГКС + теофиллин	Добавить один или больше из препаратов: Средние-высокие дозы ИГКС + LABA Анти-LT Теофиллин	Добавить один или больше из препаратов: ГКС внутрь Анти-IgE

Примечание: ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; LABA — β_2 -агонисты длительного действия; анти-LT — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, или блокаторы синтеза.



выпускаемых в стеклянных флаконах. Это дает возможность легко, правильно и точно дозировать лекарственное средство.

Кроме того, говоря о хроническом аллергическом воспалении, нельзя не упомянуть о его профилактике. Абсолютное исключение или максимальное ограничение контакта с аллергенами на сегодняшний день в рамках современной экологии и особенностей условий труда людей зачастую невозможно. Поэтому глобальная инициатива по бронхиальной астме предлагает новую концепцию применения комбинированных препаратов (SMART — Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), основанную на возможности использования комбинации адrenomиметика и ГКС в одном ингаляторе как в качестве средства базисной терапии, так и для купирования симптомов БА в режиме «по требованию».

Общее число ингаляций препарата может быть достаточно большим, но не должно превышать восьми раз в сутки. Применение данной комбинации бронхолитиков по требованию, согласно концепции SMART, позволяет увеличить объем противовоспалительной терапии более чем в 4 раза в ответ на самые первые признаки обострения. По мнению экспертов GINA, SMART должен применяться в том случае, когда для достижения контроля над бронхообструкцией недостаточно применения лишь ингаляционных ГКС.

В настоящее время имеется богатая доказательная база применения ингаляционных ГКС, которая широко освещена в современной литературе и поэтому не требует повторного детального разбора [7–14]. С целью фармакотерапии БА и профилактики очередного ее обострения именно ингаляционные ГКС, зарекомендовавшие себя как эффективные и безопасные лекарства, должны быть препаратами первой линии лечения, а небулайзерная терапия — предпочтительным способом доставки лекарственного вещества.

Литература

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бета2-агонистов при лечении больных с тяжелым обострением БА // Терапевтический архив, 2000; 72 (12): 75–78.

2. Белевский А.С., Новиков Д.В., Хмелькова Н.Г. Стереотипы назначения противоастматического лечения // Клиническая медицина, 1998; 76 (7): 46–7.

3. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. М.: Изд. ГЭОТАР, 2008.

4. Holgate S., Bisgaard H., Bjermer L. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management // Eur. Respir. J., 2008, Dec.; 32 (6): 1433–1442.

5. Conolly K.C., Kemp J.P. Advances in the management of pediatric asthma: a review of recent FDA drug approvals and label updates // J. Asthma, 2005, Oct.; 42 (8): 615–22.

6. Global Initiative for Asthma Report 2006 and 2008 Update.

7. Ediger T.L., Danforth B.L., Toews M.L. Lysophosphatidic acid upregulates the epidermal growth factor receptor in human airway smooth muscle cells // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2002, Jan.; 282 (1): L91–98.

8. Higenbottam T.W., Asif M., McCormack K. et al. Use of nitric oxide inhalation in COPD // Thorax., 2000, Nov.; 55 (11): 978.

9. Holgate S., Bisgaard H., Bjermer L. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management // Eur. Respir. J., 2008, Dec.; 32 (6): 1433–1442.

10. Ilanovan P., Pedersen S., Godfrey S. et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension // Arch. Dis. Child., 1993, Mar.; 68 (3): 356–359.

11. Jones P., Higenbottam T. Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification // Proc. Am. Thorac. Soc., 2007, Dec.; 4 (8): 597–601.

12. Schmitt-Grohe S., Eickmeier O., Schubert R. et al. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis // Ann. Allergy Asthma Immunol., 2002, Dec.; 89 (6): 599–605.

13. Scott, Skoner Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol., 1999, Oct.; 104 (4 Pt. 2): 200–209.

14. Sharma S., Litonjua A.A., Tantisira K.G. et al. Childhood Asthma Management Program Research Group «Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program» // J. Allergy Clin. Immunol., 2008, Nov.; 122 (5): 921–928.e4. (Epub. 2008, Oct 10).

Впервые статья была опубликована в журнале «Лечащий врач», №4, 2009.

дайджест

дайджест

дайджест

Связь заболевания бронхиальной астмой во взрослом возрасте с риском ишемической болезни сердца и инсульта у женщин

Отделение здравоохранения Агентства Рейтер в Нью-Йорке (США) 3 июня 2009 года сообщило, что в соответствии с докладом в Американском кардиологическом журнале от 1 мая 2009 года заболевание бронхиальной астмой (БА) у взрослых женщин (но не у мужчин) увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта.

«БА у взрослых, как и ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие воспалительные заболевания, которым в большей степени подвержены женщины, может являться относительно важным фактором риска возникновения атеросклеротических заболеваний», — сказал доктор Stephen Onufrak (Министерство сельского хозяйства США, Стоунвилл, Миссисипи) в интервью редакции здравоохранения Агентства Рейтер.

Доктор Onufrak и его коллеги использовали данные исследования «Риск атеросклероза в сообществах» (Atherosclerosis Risk in Communities) для изучения связи возрастных фенотипов заболевания БА с уровнем заболевания ИБС и количеством случаев инсульта у мужчин и женщин. Было установлено, что у взрослых женщин с БА риск заболевания ИБС был в 2,10 раза выше, чем у женщин, не болеющих БА; риск инсульта был соответственно выше в 2,36 раза. Эта зависимость была уменьшена, но все же осталась значимой после поправки демографических переменных и установленных факторов ИБС.

Не было выявлено никакой связи между заболеванием БА в детском и зрелом возрасте у мужчин и развитием ИБС и инсультом, а также между заболеванием БА в детском возрасте и развитием ИБС и инсультом у женщин.

«Я полагаю, что до вынесения любых конкретных рекомендаций необходимо изучить другие группы населения, — сказал доктор Onufrak. — Многочисленные исследования выявили связь между ожирением и заболеванием БА у взрослых, особенно среди женщин. В совместном отчете за 2004 год Национального института сердца, легких и крови и конференции Американской ассоциации сердца по научным проблемам метаболического синдрома заболевание БА было причислено к осложнениям метаболического синдрома. Взрослые женщины с БА более предрасположены к заболеванию метаболическим синдромом и к другим известным факторам риска развития ИБС. У взрослых женщин, страдающих ожирением, возрастает риск заболевания БА. Поэтому с учетом нынешней «эпидемии ожирения» возрастает важность борьбы с БА у взрослых как фактором риска развития ИБС и инсульта».

Boggs W. Adult-Onset Asthma Tied to Coronary Heart Disease and Stroke Risk in Women // Am. J. Cardiol. — 2008. — V.101. — P.1247–1252.

<http://www.medicexchange.com>

Н.Е. Моногарова, А.В. Глухов, П.Г. Фоменко, Т.В. Мороз, А.В. Семендяева,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

Лечение обострений бронхиальной астмы с помощью небулайзерной терапии

Применение небулайзерной терапии при различных бронхолегочных заболеваниях является одним из наиболее значимых направлений современной медицинской практики [3, 4, 8, 9]. Небулайзерная терапия рассматривается сегодня как эффективный метод лечения таких болезней, как острая респираторная вирусная инфекция, трахеит, бронхиальная астма (БА), хронический бронхит, муковисцидоз, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ).

Одним из актуальных вопросов небулайзерной терапии является оказание неотложной помощи больным, в частности при обострении БА [1–3, 6, 9, 10].

Обострение БА характеризуется прогрессирующим нарастанием одышки, кашля, появлением свистящих хрипов, ощущением нехватки воздуха и сдавливания грудной клетки или различными сочетаниями этих симптомов. Отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ), причем эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений [9, 11].

Причины обострения БА:

- контакт с триггерными факторами (аллергены, вирусная инфекция, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), β-блокаторов и др.)
- неадекватная базисная терапия (ингаляционными кортикостероидами)
- врачебные ошибки в тактике ведения больного БА
- прекращение приема глюкокортикостероидов (ГКС) и низкий комплаенс [7, 11]

Основные ошибки, которые допускаются в тактике ведения больного БА: недооценка тяжести течения и приступа БА; отсутствие (или неэффективность) базисной (противовоспалительной) терапии, мониторинга проходимости бронхов с помощью пикфлоуметрии, активного динамического наблюдения за больным в период острого приступа и после его купирования (текущий период обострения БА); невключение в схему терапии системных ГКС или неадекватная системная ГКС-терапия в период тяжелого обострения и астматического состояния; неправильное использование дозированных аэрозолей.

Цели лечения обострения БА:

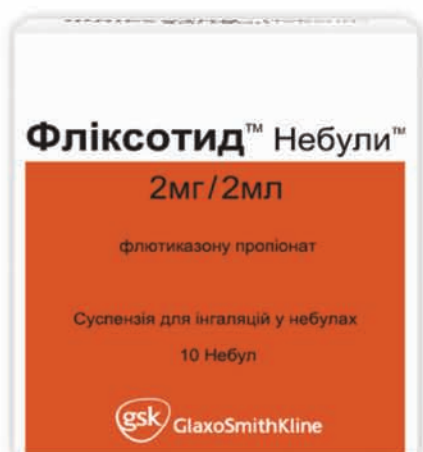
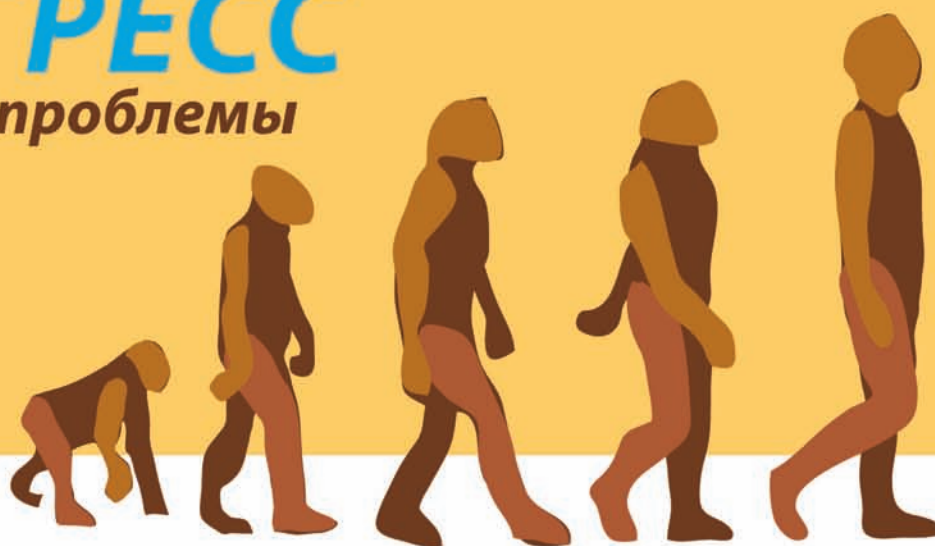
- максимально быстрое уменьшение бронхообструкции
- уменьшение гипоксемии
- максимально быстрое восстановление нормальных показателей функции внешнего дыхания
- составление плана предупреждения последующих обострений
- создание и обсуждение совместно с больным плана действий в случае будущих обострений

Преимущества небулайзерной терапии при обострении БА: непосредственное и быстрое воздействие лекарственных препаратов на слизистую оболочку бронхов и альвеол — лекарство доставляется в легкие как орган-мишень; отсутствие необходимости координации вдоха и выдоха, возможность применения в любом возрасте и при различной тяжести состояния больного; возможность введения высоких доз лекарственных средств при минимальных побочных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы; доставка в мелкие бронхи и альвеолы значительной фракции (до 70%) мелкодисперсных частиц аэрозолей (от 0,8 до 5 мкм); возможность применения на всех этапах оказания медицинской помощи (помощь на дому, поликлиника, скорая помощь, стационар); подключение небулайзера в контур дыхательного аппарата для вспомогательной или искусственной вентиляции легких; «комфортность» для пациента; получение быстрого клинического эффекта без внутривенного введения эуфиллина, а во многих случаях — и без системных ГКС [1, 3–6, 10, 15].

Показания к небулайзерной терапии у больных БА [3–5]:

- купирование приступа удушья и затрудненного дыхания;
- в качестве первого выбора при лечении обострений БА, особенно тяжелых;
- при значении ОФВ₁ меньше 35% от должной величины;
- недостаточная эффективность базовой бронхолитической терапии и необходимость введения более высоких доз бронхолитических препаратов;
- хроническая тяжелая и нестабильная БА (brittle asthma);
- сочетание БА с хроническим синуситом и полипами в носу;

Лечение обострений бронхиальной астмы и ХОЗЛ – **ПРОГРЕСС** в решении проблемы



ФЛИКСОТИД™ НЕБУЛЫ™

Когда?

Лечение обострений астмы,
профилактическое использование при
тяжелой степени астмы¹

Как?

Взрослые и подростки старше 16 лет:

0,5-2 мг 2 раза в сутки

Дети и подростки 4-16 лет:

1 мг 2 раза в день¹

FXTD/01/UA/22.09.2008/1715

¹ Инструкция по применению препарата Фликсотид™ Небулы™

Дополнительную информацию о препарате можно получить
в ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина»
03038, Киев, ул. Линейная, 17, тел.: (044) 585 51 85, факс (044) 585 51 86.



- БА с бронхиальной гиперсекрецией;
- стероидозависимая БА — для уменьшения дозы системных ГКС.

Цель исследования

Целью нашего исследования была оценка эффективности использования небулайзерной терапии бронхолитиком (вентолин) и ГКС (фликсотид) у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА в сравнении с традиционной парентеральной терапией.

Работ, посвященных применению суспензии фликсотида для небулайзера при обострении БА, мало. Более изученной является небулайзерная терапия суспензией пульмикорта [6, 10, 12–15]. Основанием для применения небулизированной суспензии фликсотида послужили данные литературы о целесообразности назначения больным с тяжелой БА ингаляционных ГКС [12, 13, 15]. В опубликованных материалах показана идентичная эффективность небулизированного будесонида в дозе 4 мг через 8 часов и преднизолона по 40 мг в сутки при обострениях БА. Предполагается, что раннее и быстрое действие местных ГКС на дыхательные пути может быть в значительной мере связано с α -адренергической вазоконстрикцией. Целью данной терапии является быстрое снятие симптомов обострения БА при нормальных или близких к норме показателях функции внешнего дыхания и отсутствии побочных эффектов вследствие применения лекарственных препаратов.

Объект и методы исследования

В пульмонологическом центре Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения обследованы 36 больных БА (23 мужчины и 13 женщин): 8 — с легкой персистирующей ее формой, 17 — со средней степенью тяжести, 11 — с тяжелой БА. Средняя продолжительность заболевания составляла $14,3 \pm 2,4$ года. Все больные поступили в отделение пульмонологии с обострением заболевания; у 23 пациентов обострение было средней степени тяжести, у 13 — тяжелое. Основные причины обострения БА представлены в таблице.

Наиболее частыми причинами обострения заболевания были: контакт с триггерными факторами (41,67%), неадекватная базисная терапия (30,5%), врачебные ошибки в тактике ведения больного (27,7%).

Из сопутствующих заболеваний у 17 пациентов были различные аллергические болезни, у 19 — патология сердечно-сосудистой системы, у 2 — хронический вирусный гепатит.

До поступления в стационар 34 пациента получали ингаляционную ГКС-терапию: 9 — беклометазон дипропионат в средней дозе 750 мкг/сут, 15 — будесонид в дозе 800 мкг в сутки, 8 — флутиказона пропионат по 500 мкг в сутки,

Таблица. Основные причины обострения БА

Причины обострения БА	Обострение (количество пациентов)	
	средней тяжести	тяжелое
Триггерные факторы:		
Амброзия и другие сорные травы	19	2
Вирусная инфекция	3	1
Прием НПВС, β -блокаторов	—	—
Неадекватная базисная терапия (ингаляционными ГКС)	6	5
Прекращение приема ГКС	2	1
Врачебные ошибки в тактике ведения больного	8	2
Низкий комплаенс	3	4

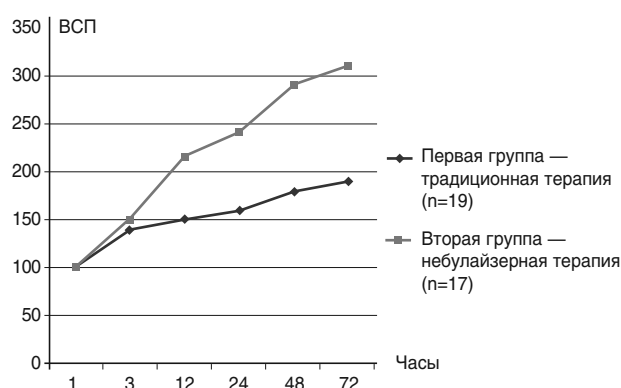


Рисунок. Динамика ПСВ у больных БА в процессе лечения

2 — мометазон по 200 мкг в сутки. Семь больных с тяжелой БА в период обострения принимали таблетированный преднизолон в дозе 20–40 мг в сутки.

Больные с обострением БА были разделены на 2 группы: в первой группе (19 пациентов) для купирования обострения применяли традиционную терапию (эуфиллин, парентерально ГКС, таблетированный преднизолон в дозе 20–40 мг/сут), во второй (17 пациентов) — небулайзерную терапию (вентолин, фликсотид).

Ингаляции проводились через компрессорные небулайзеры OMRON C29, C28 и индивидуальный ультразвуковой небулайзер OMRON U22. В качестве бронхолитика использовали вентолин в дозе 2,5–5 мг, а из ингаляционных ГКС — суспензию фликсотида в дозе 2 (4) мг в сутки в зависимости от тяжести обострения в течение 3–5 дней.

Результаты исследования

Полученные в ходе исследования данные показали, что небулайзерная терапия при обострениях БА имеет преимущество перед традиционной парентеральной терапией. Эффект при использовании небулайзерной терапии достигается в более короткие сроки, чем при применении системных ГКС. Динамика ПСВ у больных БА в процессе лечения представлена на рисунке.

У пациентов, получавших небулайзерную терапию, отмечался более быстрый и значительный прирост ПСВ, более выраженная положительная динамика клинических показателей. Наблюдалось значительное уменьшение кашля, частоты приступов в дневное и ночное время, снижалось потребление β_2 -агонистов короткого действия. После купирования обострения больных переводили на базисную терапию ингаляционными ГКС. У 4 пациентов со среднетяжелым обострением БА, получавших небулайзерную терапию через ультразвуковой небулайзер OMRON U22, обострение БА было купировано амбулаторно. Побочных проявлений применения фликсотида через небулайзер не наблюдалось.

Выводы

Небулайзерная терапия является одним из эффективнейших методов лечения больных БА в период обострения среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Применение ингаляционных бронхолитиков с помощью небулайзера — высокоэффективный способ лечения бронхообструктивного синдрома у больных БА.

Суспензия фликсотида, используемая для небулайзерной терапии, составляет альтернативу системным ГКС при купировании обострений БА.

Список литературы находится в редакции.



Н.Е. Моногарова,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Достижение контроля над астмой: симбикорт для базисной терапии и купирования симптомов

По данным эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения, бронхиальная астма (БА) на протяжении XX и начала XXI столетий стала одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в мире.

Астму, без сомнения, можно отнести к наиболее древним болезням. Первые ее описания можно найти уже в древнеегипетских папирусах, а сам термин «астма» (удушие) ввел греческий поэт Гомер. Во II веке до нашей эры Aretaeus предложил рассматривать астму как самостоятельное заболевание, а не как симптом. Однако наиболее значимые успехи в понимании этого заболевания достигнуты в последние десятилетия, что нашло отражение в докладах рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma) 1995 года и пересмотрах 2002, 2006, 2007 и 2008 годов.

Использование регламентирующих документов позволило сформулировать как для врачей, так и для пациентов основную цель лечения БА — контроль заболевания.

Новая редакция GINA (2008), не отрицая важности верификации тяжести БА для формулирования стартовых клинических рекомендаций и для определения социальной дезадаптации больного, предлагает новый инструмент для оценки эффективности лечения. Так, предлагается подход к пациентам с точки зрения достижения контроля астмы, акцентируется внимание на ступенчатой терапевтической стратегии, целью которой является достижение и поддержание клинического контроля, а не «лечение тяжести болезни» [2, 7].

По мнению экспертов GINA, новая стратегия позволит максимально уменьшить негативные влияния БА на общую жизненную активность больных и повысить качество их жизни [2, 7].

Сегодня в контроле астмы выделяют два компонента: текущий контроль (последние 1–4 недели) и уменьшение будущих рисков (месяцы и годы) [3, 5].

Текущий контроль включает в себя:

- предотвращение симптомов;
- минимальную потребность в применении быстродействующего бронхолитика (≤ 2 дня в неделю);
- поддержание нормального (или близкого к нормальному) осуществления функции легких;

- поддержание нормального уровня активности (в том числе физической), возможности посещения работы/школы;
- удовлетворенность больного и членов его семьи медицинской помощью по поводу астмы.

Второй компонент контроля включает снижение будущих рисков:

- предотвращение повторных обострений, обращений за неотложной помощью и госпитализаций;
- предотвращение прогрессирующего снижения функции легких;
- минимизацию побочных эффектов проводимого лечения.

Распространенность БА в настоящее время велика, и 94% материальных затрат приходится на неконтролируемую астму. Большинство врачей и пациентов неправильно оценивают контроль заболевания.

Так, 97% пациентов и 88% врачей считают, что достигли контроля. В действительности же только 53% случаев данного заболевания являются контролируемыми [8]. Связано это с тем, что БА — вариабельное заболевание, симптомы которого могут проявиться при различных неблагоприятных условиях. Даже при наличии контроля астмы всегда существует риск ухудшения симптомов и развития обострения, поэтому терапию необходимо периодически корректировать.

Неудовлетворительный контроль обусловлен многими факторами, которые могут зависеть как от пациента, так и от врача [1].

Препятствующие достижению контроля БА факторы, зависящие от пациента:

- низкий уровень знаний о своем заболевании, методах и способах его лечения;
- неадекватная оценка контроля БА;
- низкий уровень ожиданий от лечения;
- низкая приверженность назначенной терапии, нежелание принимать постоянное поддерживающее лечение;
- неправильная техника ингаляции;
- несоблюдение элиминационных мероприятий;
- страх перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарств.

Препятствующие достижению контроля БА факторы, зависящие от врача:

- неадекватная оценка контроля заболевания;
- назначение неадекватной противовоспалительной фармакотерапии;
- низкий уровень ожидания от лечения;
- несоблюдение существующих национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА;
- частая замена одного препарата, вследствие отсутствия его в аптечной сети, другим (последний фактор, безусловно, зависит не столько от врача, сколько от регулирующих административных медицинских учреждений).

В таблице 1 представлены характеристики контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА (GINA 2008, приказ МЗ Украины № 128).

Для поддержания контроля астмы необходимо помнить о важности предотвращения повторных обострений заболевания и госпитализаций. Обострение — период наибольшего риска для пациента, основная причина страха, тревоги пациентов и их семей, стресс для врача, наибольшие траты на лечение.

При легкой форме БА могут развиваться тяжелые обострения: 30–40% госпитализаций по поводу обострения заболевания приходится на долю пациентов с легкой БА. Именно для этих больных характерна переоценка контроля своего заболевания, злоупотребление препаратами скорой помощи на фоне неадекватной противовоспалительной терапии [1].

Одним из ключевых факторов в достижении контроля БА является адекватная фармакотерапия. Ее основой, как и прежде, остаются противовоспалительные препараты, особую роль среди которых отводят ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС). С помощью ИГКС существует больше шансов контролировать астму, однако даже увеличение их дозы не всегда может давать желаемый результат, поэтому терапию дополняют β_2 -агонистом длительного действия (БАДД). Использование комбинированных фиксированных препаратов БАДД и ИГКС способствует лучшему контролю симптомов астмы.

В ходе исследования GOAL установлено, что терапия, направленная на достижение и поддержание контроля (увеличение объема терапии до достижения полного контроля или максимальной разрешенной дозы изучавшихся препаратов), позволяет у большинства пациентов добиться контролируемого течения заболевания.

Одним из новых и в то же время наиболее изученных подходов в лечении БА является применение симбикорта турбухалера 160/4,5 в базисной терапии и для купирования симптомов в режиме SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy). Пациент принимает симбикорт

160/4,5 в качестве базисной терапии, а также использует его же по необходимости вместо дополнительных ингаляций β_2 -агониста короткого действия (БАКД).

Доказательством эффективности симбикорта турбухалера как препарата скорой помощи являются результаты исследования BOND: скорость и выраженность развития его бронхолитического эффекта равны таковым сальбутамола. Исследование ESCORT показало, что ингаляции симбикорта и сальбутамола у больных с тяжелыми приступами БА одинаково эффективны, однако у пациентов, получавших симбикорт, отмечались более высокие показатели спирометрии через 60 минут от момента ингаляции.

В Украине, как и в других странах мира, только симбикорт турбухалер одобрен к применению как в качестве базисной терапии, так и для купирования симптомов. Данный подход нельзя заменить назначением больным БА другой фиксированной комбинации или формотерола и ИГКС в разных ингаляторах. Опыт показывает, что при традиционном использовании ИГКС и БАДД значительная часть пациентов отказывается от приема ИГКС, поскольку не ощущает непосредственного эффекта их применения или боится, что прием ИГКС принесет вред. Только использование симбикорта турбухалера в режиме базисной терапии и для купирования симптомов позволяет решить эту проблему.

Руководство GINA (2006, 2007 и 2008) указывает на наивысший уровень доказательности для симбикорта турбухалера в режиме SMART: «Применение в одном ингаляторе комбинации быстро и длительно действующего β_2 -агониста (формотерола) и ИГКС (будесонида) для поддерживающей и симптоматической терапии эффективно в отношении поддержания высокого уровня контроля БА и снижения частоты обострений, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализации (уровень доказательности A)».

В настоящее время опубликованы данные семи исследований с участием 16 582 пациентов, которые убедительно свидетельствуют, что симбикорт турбухалер в режиме SMART позволяет достичь как высокого уровня текущего контроля, так и эффективного предотвращения обострений астмы при применении относительно низких доз ИГКС. Показано, что использование симбикорта для базисной и симптоматической терапии сопровождается значительным улучшением функции легких, увеличением доли дней без симптомов, снижением потребности в применении препарата для купирования симптомов. Данные, полученные в разных популяциях пациентов, в целом сопоставимы и подтверждают высокую эффективность нового терапевтического подхода в достижении текущего контроля. Сравнивая режим SMART с традиционным подходом использования фиксированных доз ИГКС/БАДД,

Таблица 1. Уровни контроля БА

Характеристика	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (дважды или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	Три или более признака, характерных для частично контролируемой БА, в течение недели
Ограничение физической активности	Нет	Возможно	
Ночные симптомы	Нет	Возможно	
Необходимость в симптоматических средствах или средствах неотложной терапии	Нет (дважды или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	
Функция легких *	Нормальная	<80% от прогнозируемой или персонально наилучшей (если известно)	1 раз в течение недели***
Осложнения	Нет	1 или более в год**	

Примечания: * — оценка функции легких — ненадежный критерий у детей младше 5 лет; ** — любое обострение должно приводить к пересмотру поддерживающего лечения, чтобы гарантировать его адекватность; *** — по определению наличие обострения хотя бы раз в неделю свидетельствует о плохом контроле БА в течение всей недели.



Таблица 2. Эффективность стратегии SMART и традиционного подхода в отношении текущего контроля БА

Показатель	Исследования				
	COMPASS (Kuna et al., 2007)			AHEAD (Bousquet et al., 2007)	
	Салметерол/флутиказона пропионат 50/250 дважды в день	Формотерол/будесонид 9/320 дважды в день	SMART Формотерол/будесонид 4,5/160 дважды в день + по необходимости	Салметерол/флутиказона пропионат 50/500 дважды в день	SMART Формотерол/будесонид 4,5/160 дважды в день + по необходимости
Доля дней с контролируемым течением БА, %	43,7	42,2	41,3	44,9	44,0
Доля дней без использования бронхолитика для купирования симптомов, %	59,1	57,8	56,0	58,4	58,2
Потребность в применении бронхолитика для купирования симптомов, ингаляций в день	0,96	1,05	1,02	1,01	0,95
ОФВ, л	2,67	2,66	2,69	НД	НД
Утренняя ПСВ, л/мин	367,0	362,0	363,0	359,4	359,5

Примечания: ОФВ — объем фиксированного выдоха; ПСВ — пиковая скорость выдоха.

направленным на достижение максимально возможного результата, можно сделать вывод о сопоставимой эффективности (табл. 2). Однако традиционный подход имеет определенный предел эффективности [15].

В отношении будущих рисков (обострения заболевания, снижения функции легких, побочных эффектов терапии) применение симбиоркта в режиме SMART оказалось значительно эффективнее в сравнении с традиционным подходом фиксированного дозирования. В исследованиях COMPASS [8] и AHEAD [6] показано, что применение симбиоркта турбухалера в режиме SMART одинаково эффективно предотвращало развитие обострений как в общей популяции пациентов, так и у наиболее тяжелых больных (рис. 1).

Обострение астмы не начинается мгновенно — в среднем оно развивается в течение около 5 суток. Каждое обострение, особенно тяжелое, приводит к ухудшению функции легких. Функция легких снижается уже на ранних стадиях и при отсутствии адекватной терапии продолжает ухудшаться на протяжении всей жизни. Больные БА, независимо от ее тяжести, чрезмерно полагаются на БАКД, принимая до 6–8 ингаляций в сутки и более. Увеличение дозы ИГКС происходит значительно позже и не всегда достаточно эффективно. Промежуток времени между началом усиления симптомов астмы и периодом развернутой симптоматики обострения болезни называется «окно возможностей». Симбиоркт в режиме SMART успешно использует «окно возможностей» для предотвращения обострений БА.

Симбиоркт турбухалера в базисной терапии и для купирования симптомов влияет на такие будущие риски:

Обострения/100 пациентов в год

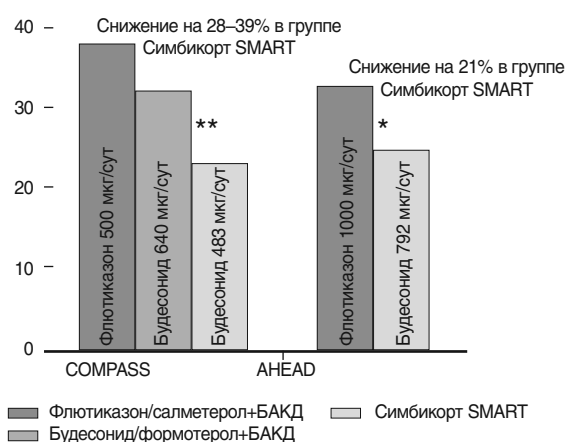


Рис. 1. Снижение частоты обострений у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА: симбиоркт SMART в сравнении с более высокими дозами ИГКС/БАД + БАКД [6, 8]

Примечания: ** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ в сравнении со всеми группами сравнения.

- уменьшает число обострений (включая тяжелые, приводящие к ухудшению функции легких);
- предотвращает прогрессирующее снижение функции легких;
- позволяет уменьшить среднюю суточную дозу ИГКС (следовательно, минимизировать побочные эффекты).

На рисунке 2 представлены результаты 6 клинических исследований, свидетельствующие о достоверных преимуществах режима SMART в предотвращении обострений в сравнении с традиционным подходом к лечению. По сравнению со всеми существующими традиционными режимами лечения симбиоркт турбухалера в базисной терапии и как симптоматическое средство достоверно эффективнее уменьшает частоту и тяжесть обострений астмы.

Благодаря более эффективной профилактике обострений астмы при использовании симбиоркта турбухалера в режиме SMART суммарные затраты на терапию обострений и амбулаторные визиты значительно ниже, чем при рутинной терапии.

Таким образом, использование симбиоркта турбухалера для базисной терапии и для купирования симптомов в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов лечения, с помощью которого можно обеспечить высокий уровень текущего контроля БА и уменьшить будущие риски, то есть способствовать улучшению функции легких, качества жизни больных, предотвращать обострения заболевания.

Обострения/100 пациентов в год

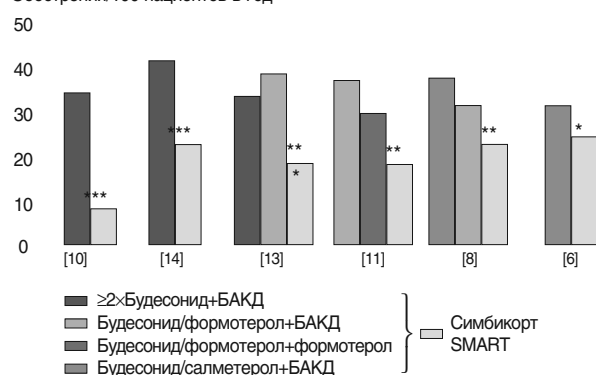


Рис. 2. Снижение частоты обострений при использовании симбиоркта турбухалера в режиме SMART в сравнении с традиционными режимами терапии

Примечания: *** — $p < 0,001$ для всех групп сравнения; ** — $p < 0,01$ для всех групп сравнения; * — $p < 0,05$.

Список литературы находится в редакции.

Антивирусные вакцины и бронхиальная астма у детей

Роль иммунизации детей против респираторных вирусных инфекций в заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и атопией является важной проблемой здравоохранения. Разработка вирусных вакцин и их включение в программы иммунизации у детей и подростков в течение последних 20 лет предыдущего столетия сопровождалось значительным увеличением случаев заболевания БА и атопией. Однако коррелятивная связь между этими показателями в большинстве исследований не установлена.

Вирусные инфекции — неотъемлемая часть развития ребенка. В большинстве случаев заболеваемость детей зависит от восприимчивости их организма, что определяется наследственной предрасположенностью. В соответствии с одним из постулатов гигиены [1] недостаточный контакт с инфекционными агентами в раннем возрасте модулирует развитие иммунной системы, увеличивая индивидуальную восприимчивость к аллергическим болезням, включая бронхиальную астму. Однако нелогично рассматривать вакцины как фактор риска атопических заболеваний, поскольку они предотвращают развитие инфекции при попадании «дикого» вируса в детский организм.

Хорошо известно, что вирусные инфекции являются триггерами по отношению к БА у детей, вызывая ее обострения (по данным различных авторов — от 30 до 80% случаев [2–4]). Гипотетически, вакцинация детей с диагностированной БА против этих вирусов привела бы к значительному уменьшению заболеваемости. Этот обзор имеет целью осветить роль антивирусной вакцинации как этиологического фактора — как в общей популяции детей, так и в группе детей с диагностированной БА.

История антивирусной вакцинации

Без сомнения, иммунизация является одним из самых важных достижений медицины [5]. Программы успешной иммунизации во всем мире привели к существенному сокращению показателей смертности и даже к исчезновению некоторых инфекционных болезней [6]. В XVIII, XIX и первой половине XX столетия большие успехи были достигнуты в производстве эффективных вакцин против многих бактериальных заболеваний, однако вакцинация против вирусных болезней стала возможной только незадолго до Второй мировой войны.

В 1935 году Theiler и Smith [7] получили вакцину против желтой лихорадки, содержащей клетки эмбриона курицы, что стало важнейшим событием в развитии вакцинации.

В последующие годы активно разрабатывались другие противовирусные вакцины (табл. 1).

В настоящее время мы находимся на пороге новой эры в практике вакцинации [8] — после появления прививки против папилломавируса человека была разработана программа по уменьшению риска развития цервикального рака.

Вакцины как потенциальный фактор риска БА и атопии

Бронхиальная астма — это воспалительное нарушение, которое является результатом иммунной дисрегуляции. В организме людей с БА присутствуют цитокины характерной структуры, ответственные за выработку иммуноглобулина Е, а также за задействование и активацию тучных клеток, эозинофилов и базофилов [9]. Эта измененная реакция Т-лимфоцитов определяется как реакция Т-хелперов 2 (Th2) и имитирует нормальную ситуацию в матке [10]. Если у плода не происходит ослабление реакции Th1, может возникнуть угроза успешной беременности, поскольку цитокины Th1 очень токсичны для плаценты [11]. Отказ подавить эту структуру на ранней стадии жизни может привести к увеличению предрасположенности к аллергическим болезням, включая БА.

Значительное увеличение случаев заболевания БА и аллергическими болезнями за последние десятилетия XX столетия совпало с развитием и внедрением очень успешных программ вакцинации в развитых странах. Версия о существовании связи между прививкой и риском аллергической болезни была впервые предложена Odent и соавторами [13] в 1994 году. Эти авторы рассматривали возможность причинной связи иммунизация против коклюша с повышенным риском развития аллергических болезней.

Таблица 1. История вакцинации у людей

XVIII век	Оспа (1796)
XIX век	Сибирская язва (1881), бешенство (1885), дифтерийный антитоксин (1891), холера (1896), чума (1897), тиф (1898)
XX век	БЦЖ* (1921), дифтерийный анатоксин (1923), коклюш (1926), столбняк (1927), желтая лихорадка (1935), грипп (1945)
После Второй мировой войны	Полиомиелит (инъекционная — 1955, пероральные — 1962), корь (1960), инфекционный паротит (1967), краснуха (1962), гепатит В (1981), пневмококк, менингококк, Haemophilus Influenzae b, гепатит А (1992)

Примечание. *БЦЖ — бацилла Кальметта – Герена.



Однако последующие высококачественные исследования не выявили значительного влияния иммунизации против коклюша на уровень заболеваемости БА [14–20]. Подобная ситуация наблюдалась и в исследованиях воздействия вакцинации БЦЖ. В результате мета-анализа [21] был сделан вывод, что отношение вероятности (ОВ) развития БА равно 0,98 (доверительный интервал [ДИ] 0,88–1,08) у детей, иммунизированных БЦЖ; и ОВ 0,99 (ДИ 0,78–1,25) — у детей, иммунизированных против коклюша.

Остается спорным вопрос о возможной роли инфекций, вызванных «диким» вирусом, в защите от риска заболевания аллергическими болезнями, в частности БА. Важный отчет об очевидном защитном эффекте коревой инфекции от более поздней атопии был опубликован в журнале *Lancet* в 1996 году [22]. Это наблюдение привело к эмпирическому подтверждению гипотезы некоторых авторов, предполагающих, что увеличение распространенности БА может быть связано с сокращением частоты вирусных инфекций на ранних стадиях жизни. Этот вывод мог бы быть вторичным по отношению к полному уничтожению спонтанных инфекций вследствие программ иммунизации [23–25].

Убедительного доказательства общего защитного эффекта вирусной инфекции, по большому счету, не существует. Кроме того, любые наблюдаемые эффекты с большой долей вероятности могут быть связаны с особенностями рождения или другими потенциальными отклонениями [26–29].

Несмотря на то, что некоторые подтвержденные наблюдательные исследования не выявляют влияния иммунизации на заболеваемость БА или атопией [30, 31], этот вопрос остается крайне актуальным. Живая вакцина против кори вызывает «проаллергическую» иммунную реакцию Th2-типа у здоровых взрослых [32]. Большое групповое исследование среди взрослых, живущих в Мельбурне (Австралия), продемонстрировало отчетливую связь между документально подтвержденной полной иммунизацией и риском заболевания БА (относительный риск 1,52; 95% ДИ 1,09–2,11).

Одним из возможных объяснений этих выводов может быть такой: очевидный возросший риск заболевания БА у взрослых, прошедших полную программу иммунизации, является результатом ответной систематической ошибки оценки у взрослых с БА, которые прошли полную иммунизацию, в отличие от тех, кто не прошел ее. Родители детей с БА выражают большую заинтересованность в их вакцинации. Однако ни одна из этих гипотез не была объективно подтверждена. В большинстве исследований делается предположение, что иммунизация в соответствии с графиком прививок в детстве не дает защитного эффекта в отношении риска заболевания аллергическими болезнями или БА.

Вакцинация против респираторных вирусов

Трудно установить сложные взаимосвязи причины и следствия для различных вирусов. У больных с обострениями БА был обнаружен широкий диапазон респираторных вирусов, некоторые из них были вовлечены в ее патогенез. Можно ожидать, что вакцинацию целесообразно было бы проводить против этих вирусов. В нескольких исследованиях была попытка выделить вирусы у детей с обострениями БА, результаты четырех из них представлены в таблице 2 [3, 34–36]. Объектами большинства исследований были респираторный синцитиальный вирус (РСВ), риновирус и вирус гриппа.

Таблица 2. Сравнение вирусов, связанных с обострениями БА у детей

Показатель	Johnston и соавт. [3]	Freythuth и соавт. [34]	Thumerelle и соавт. [35]	Khetsuriani и соавт. [36]
Количество детей	108	75	82	65
Возраст, лет	9–11	0,3–13	2–16	2–17
Местонахождение	Общественная среда	Больница	Больница	Больница
Процент пациентов, у которых выделен один вирус или более	77,3	81,8	37	63,1
Риновирус	28,7	46,9	12	60
РСВ*	4,1	21,2	7,3	1,5
Вирус гриппа	7,1	5,1	3,6	0
Энтеровирус	21,5	9,8	15,8	4,6
Коронавирус	13	4,5	Нет данных	0
Аденовирус	Нет данных	4,5	1,2	0
Вирус парагриппа	7,1	3,7	2,5	0
Другие вирусы	3	1	Нет данных	4,6

Примечание. *РСВ — респираторный синцитиальный вирус.

Респираторный синцитиальный вирус

Достоверно установлено, что рецидивное стерторозное дыхание остается на протяжении многих лет после инфицирования респираторным синцитиальным вирусом (РСВ) в раннем возрасте. Однако остается неясным, представляет ли оно собой неаллергическое состояние с хорошим прогнозом, раннее заболевание БА или оба эти варианта. Sigurs и соавторы [37] в Швеции исследовали группу детей, которые были госпитализированы в связи с бронхолитом, обусловленным РСВ в грудном возрасте. В качестве контроля были подобраны неинфицированные группы детей. Выявлено более чем трехкратное увеличение заболеваний аллергией и более чем 10-кратное увеличение случаев БА у перенесших РСВ инфекцию пациентов 3 года спустя. Риск развития БА после инфекции РСВ был намного выше у детей с положительным по аллергии семейным анамнезом (то есть, при высоком генетическом риске). Последующее наблюдение этих детей в возрасте 13 лет выявило постоянно высокий уровень заболевания БА и аллергической сенсibilизации [38]. Проспективное исследование контингента из Тусона также показало, что увеличение риска заболевания БА после инфекции РСВ в грудном возрасте происходит в возрасте 10–11, но не 13 лет, и не выявило никакого увеличения аллергической сенсibilизации по сравнению с контролем [39].

Демонстрируя явную связь, ни одно из этих исследований не может определить, является ли инфекция РСВ на ранней стадии жизни причиной последующего заболевания БА, роль РСВ в развитии астмы полностью не понята. У 3/4 детей отмечается инфицирование РСВ в течение первых двух лет жизни [40]. И только меньшая часть детей, помещенных в стационар, имеющих наследственную предрасположенность к БА (в некоторой степени — к атопии),

будет подвержена заболеванию во время их первого инфицирования РСВ [41].

Elphick и соавторы [42] утверждали, что фенотип инфекции РСВ в грудном возрасте (классический бронхолит в сравнении с астматическим бронхитом) предопределяет аллергическую сенсibilизацию, вследствие чего эндогенные факторы более важны, чем последующее инфицирование. Однако становится все более очевидным, что взаимосвязь является более сложной, и многие теории принимаются без доказательств, включая гипотезу о роли РСВ в нарушении реакции легкого на воспаление [43]. Недавние опыты над мышами продемонстрировали, что инфекция РСВ может вызвать перестройку дыхательных путей [44]. Таким образом, отношения между инфекцией РСВ в раннем возрасте и более поздним развитием БА остаются неясными. Возможно, для ответа на этот вопрос необходимо рандомизированное управляемое испытание с некоторым воздействием на РСВ. Вероятно, получение эффективной вакцины обеспечило бы такую возможность. При использовании пассивной иммунизации с применением паливизумаба у младенцев, родившихся преждевременно, было сделано предположение, что профилактика инфекции РСВ в этой группе приводит к уменьшению стерторозного дыхания [45], но маловероятно, что это исследование будет проведено для других групп младенцев из-за его высокой стоимости.

Риновирус

В ходе ряда исследований выяснялась роль риновируса в патогенезе БА и ее развитии [48–50]. По их итогам было выдвинуто предположение, что связь между вирусным стридором на ранних стадиях жизни и последующим диагнозом БА наиболее выражена именно при инфицировании риновирусом. По последним данным [50] значение ОВ для риновируса равно почти 10 (ОВ 9,8).

По результатам недавнего наблюдения Khetsuriani и соавторов [36], а также предыдущих работ [4, 51–53], риновирусы являются самой важной причиной обострений БА в детском возрасте. В своем исследовании среди американских детей эти исследователи выявили 65 пациентов с резкими обострениями. Из этого контингента у 63,1% больных были обнаружены признаки текущей вирусной инфекции и у всех, кроме двух из этих детей, (60%) — признаки риновирусной инфекции. РСВ (один пациент) и вирус гриппа (ни одного пациента) не были значительно связаны с обострениями. Недостаточное воздействие вируса гриппа на исследуемый контингент, возможно, было связано с короткой сезонной эпидемией гриппа. В этом вопросе имеются некоторые расхождения с данными других исследований.

Вирус гриппа

Эпидемиологические и популяционные данные подтверждают, что грипп является серьезной причиной госпитализации в детском возрасте [54]. Однако свидетельств определенного дополнительного риска воздействия вируса гриппа у детей с БА выявлено мало. Вероятно, риск ограничен группой пациентов самого младшего возраста, среди которых число госпитализированных в связи с заболеванием гриппом является самым высоким, а уверенность в диагнозе БА — самая низкая [55, 56].

Прививка для предотвращения обострений БА

В настоящее время актуальным является вопрос о роли противовирусных вакцин в профилактике заболеваемости

БА и летальности вследствие нее. Одна из проблем заключается в том, что на сегодня единственная доступная противовирусная вакцина — это вакцина против гриппа. В последнем обзоре, посвященном этому предмету, мы выдвинули на первый план вопрос о недостаточности доказательств полезности прививки против гриппа для детей, больных БА [57]. Опубликованы результаты только одного рандомизированного плацебо-контролируемого испытания по изучению прививки против гриппа у данной категории детей [58]. Первичным результатом этого исследования стало количество связанных с заболеваниями гриппом обострений БА за исследуемый период. Авторы установили, что вакцинация существенно не сокращала количество обострений. В группе вакцинируемых было зафиксировано статистически незначительное количество случаев обострений БА. В результате вторичного анализа было выдвинуто предположение о том, что длительность обострений может быть большей у непривитых детей, но это различие не было статистически значимым.

В двух из трех групповых исследований было зафиксировано увеличение числа обострений у детей, которые были вакцинированы от гриппа [59–61], но поскольку включение в группы не было рандомизировано, то эти исследования не могут считаться беспристрастными. Следовательно, дети с более тяжелой формой БА получают первую помощь и будут вакцинированы. На основании данных недавно опубликованного исследования по изучению преимуществ вакцинации у других групп населения (у пожилых людей) с выявленным серьезным риском заболевания гриппом было сделано предположение, что положительные показатели, полученные ранее для этой группы, также являются результатом смещения отбора [62]. Хотя ни одно из исследований не предоставило убедительных доказательств преимущества вакцинации у всех детей, Smits и соавторы [60] продемонстрировали статистически значимые положительные ее результаты у детей в возрасте до 6 лет (необработанное ОВ острых респираторных заболеваний 0,52 [95% ДИ 0,29–0,93; $P = 0,018$]).

Явных доказательств преимущества вакцинации у детей школьного возраста и у подростков, больных БА, было выявлено недостаточно, однако есть небольшая вероятность существенного ее риска. При ретроспективном анализе результатов исследования большой группы детей, больных БА, Kramarz и соавторы [59] не выявили доказательств увеличения числа обострений при контроле тяжести заболевания в период от 2 дней до 2 недель после прививки от гриппа.

Наиболее обнадеживающие результаты были получены при рандомизированном, основанном на двойном слепом методе, управляемом плацебо-перекрестном исследовании [63] группы из 2032 пациентов, больных БА. Было выявлено только незначительное увеличение риска обострений в период между 3-м и 14-м днями после прививки от гриппа (абсолютная разница 1,1%; 95% ДИ 1,4–3,6). Кроме того, не было выявлено никаких значительных вредных эффектов ни в одной из изученных групп.

Несмотря на эти обнадеживающие данные и рекомендации относительно ежегодных прививок от гриппа для детей, больных БА в Великобритании и США [64, 65], интенсивность вакцинации данного контингента остается низкой, не превышая 30% [55, 66]. Возможно, это является следствием того, что медицинские учреждения не меняют своего мнения о ее экономической эффективности.



Заключение

В настоящее время предполагается, что программы иммунизации грудных детей и подростков не имеют причинной связи с развитием бронхиальной астмы или атопии. Родителей необходимо информировать, что вакцинация детей вряд ли приведет к заболеванию БА, а преимущества иммунизации от детских болезней значительно перевешивают любые существующие риски.

Вопрос о значении противовирусной прививки у детей с установленной БА в настоящее время ограничивается, поскольку для повседневного использования доступна только вакцина против гриппа. Хотя исследования продемонстрировали безопасность данной вакцины для детей с БА, в ее эффективности приходится сомневаться.

Возможно, риновирус является наиболее привлекательной мишенью для вакцинации с целью снижения заболеваемости у детей с БА. К сожалению, из-за наличия его многочисленных серотипов и нехватки доминирующего сезонного серотипа [67] возможность получения эффективной вакцины против риновируса в ближайшее время далека от реальности. Такая вакцина могла бы потенциально снизить количество обострений БА, уменьшить стоимость лечения и улучшить качество жизни больных детей.

Список литературы находится в редакции.

Перевод статьи с сокращениями: Anderson M., Carroll W. Virus Vaccines and Children With Asthma // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. — 2009. — February 10th.

дай д ж е с т

дай д ж е с т

дай д ж е с т

Открытие энзима может привести к разработке новой действенной системы лечения бронхиальной астмы

Исследователи из Медицинского отделения Техасского университета в Галвестоне (MOTU) обнаружили, что за большинство спровоцированных аллергенами приступов бронхиальной астмы (БА) отвечает единственный фермент — альдозоредуктаза. Активность этого фермента может быть значительно уменьшена с помощью препаратов, которые прошли клинические испытания как средства для коррекции осложнений при сахарном диабете.

Это открытие, сделанное на основании экспериментов, проводимых на мышах и клеточных культурах человека, проложило путь к исследованиям новой действенной системы лечения БА, которой страдают на сегодняшний день более 20 миллионов жителей США. Развитие такой системы могло бы обеспечить необходимую альтернативу существующим методам терапии БА, базирующимся на применении ингаляционных кортикостероидов и бронхолитических средств, которые трудно «откалибровать» и которые обладают рядом побочных эффектов.

«Пероральный прием ингибиторов альдозоредуктазы дает положительные результаты в экспериментах с животными, — отметил профессор MOTU Satish Srivastava, главный автор открытия, опубликованного 6 августа 2009 года в журнале PLoS One. — Если эти препараты будут столь же эффективны и у людей, их можно будет применять перорально или через ингалятор для получения длительных результатов».

Профессор Srivastava и его коллеги сосредоточили свое внимание на ингибировании альдозоредуктазы, рассматривая ее в качестве возможной терапии БА, после того как обнаружили существенное влияние энзима при других воспалительных заболеваниях. Изучая такие болезни, как колоректальный рак, атеросклероз, сепсис и увеит, ученые обнаружили, что клетки подвергаются мгновенной перегрузке активными формами кислорода. В результате этого образуется цепь биохимических реакций, которая заставляет генетический механизм клеток немедленно блокировать протеины — медиаторы воспаления. Этот процесс мобилизует клетки иммунной системы и приводит к увеличению выработки активных форм кислорода, замыкая цикл развития воспалительного процесса.

Группа профессора Srivastava обнаружила, что альдозоредуктаза играет значительную роль при активации клеточного механизма выработки воспалительных белков при этих заболеваниях. «Мы установили, что при блокировке альдозоредуктазы блокируется воспалительный процесс, — сказал профессор Srivastava. — Бронхиальная

астма, хроническое воспалительное заболевание, форсируется (усиливается) при помощи активных форм кислорода. Мы подумали — возможно, торможение альдозоредуктазы окажет такой же эффект на БА?»

В первых лабораторных экспериментах исследователи воздействовали с помощью экстракта пыльцы амброзии на культуры эпителиальных клеток дыхательных путей человека. Некоторые культуры были предварительно обработаны ингибитором альдозоредуктазы, другие — не обрабатывались.

Необработанные клетки отреагировали так же, как клетки дыхательных путей при приступе БА, — с повышением уровня апоптоза, скачком уровней активных форм кислорода, активацией ключевых «транскрипционных факторов», которые индуцируют выработку воспалительных белков и целых молекул, связанных с воспалением. Клетки же, обработанные ингибиторами альдозоредуктазы, имели намного более низкий уровень апоптоза, сниженный уровень активных форм кислорода, намного меньший рост критических транскрипторных факторов и существенно меньший уровень увеличения воспалительных медиаторов.

Затем в сотрудничестве с Boldogh профессор Srivastava исследовал, способны ли ингибиторы альдозоредуктазы уменьшить астматические симптомы у мышей, подвергнутых воздействию экстракта амброзии (известная клиническая модель, имитирующая аллергическое воспаление дыхательных путей, которое обычно наблюдается при БА у людей). Когда мыши, не подвергнутые воздействию ингибиторов, вдыхали экстракт амброзии, в их легких наблюдался приток эозинофилов (вызывающих воспаление лейкоцитов), скачок количества воспалительных медиаторов, образование муцина (белковый компонент слизи) и увеличение гиперреактивности дыхательных путей (способность дыхательных путей внезапно сжиматься при напряжении — нагрузке, стрессе). У мышей, получивших дозу ингибиторов альдозоредуктазы перед вдыханием экстракта амброзии, наблюдалось резкое уменьшение уровня этих признаков астматической реакции.

Следующим шагом станут клинические испытания для определения возможности коррекции БА у людей при помощи ингибиторов альдозоредуктазы. Исследователь выразил оптимизм относительно потенциального результата испытаний.

<http://www.medicalnewstoday.com>

III Національний Астма-конгрес

6–7 жовтня 2009 року

м. Київ

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі
III Національного Астма-конгресу

Основна наукова програма конгресу

- Епідеміологія бронхіальної астми (БА).
- Профілактика БА.
- Фундаментальні основи БА.
- Діагностика, моніторинг БА.
- Фармакотерапія БА.
- Нові терапевтичні стратегії при БА.
- Астма та супутні захворювання.
- Специфічна імунотерапія БА.
- Ведення загострень БА.
- Навчальні програми.

*Президент конгресу — академік АМН України, професор,
директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського АМН України» Ю.І. Феценко*

Адреса оргкомітету конгресу:

03680 м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Державна установа «Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України».

Офіційний сайт інституту: www.ifp.kiev.ua (розділ «Новини»).

Тел./факс: (044) 275-05-68; 275-62-42; 275-27-33.

E-mail: diagnost@ifp.kiev.ua; gumenuk@ifp.kiev.ua

Людмила Олександрівна Яшина — д.м.н., професор, голова оргкомітету конгресу

Тел./факс: (044) 275-05-68.

E-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

Гуменюк Галина Львівна — к.м.н., старший науковий співробітник. Тел.: (044) 275-62-42.

E-mail: gumenuk@ifp.kiev.ua

Полянська Марина Олександрівна — к.м.н., старший науковий співробітник. Тел.: (044) 275-62-42.

E-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

Сметаніна Оксана Ростиславівна — зав. організаційно-методичним відділом (реєстрація та бронювання готелю) Тел.: (044) 275-40-11.

E-mail: smetanina@ifp.kiev.ua

Джавад Інна Володимирівна — к.м.н., старший науковий співробітник. Тел.: (044) 275-62-42.

E-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

Палковський Сергій Вікторович — молодший науковий співробітник. Тел.: (044) 275-62-42.

Савельєва Людмила Анатоліївна — лікар. Тел.: (044) 275-27-33.

Лечение тяжелого обострения бронхиальной астмы у взрослых в общей практике

Шотландская межуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций (SIGN), 2008

Многие случаи смертельного исхода бронхиальной астмы могут быть предупреждены. Позднее начало лечения может быть фатальным. Факторы, приводящие к нежелательному исходу:

- прекращение лечения
- неадекватная оценка серьезности состояния медицинскими работниками, пациентом или его родственниками
- недостаточное использование кортикостероидов

Каждый экстренный вызов должен быть обеспечен всем необходимым для оказания помощи при тяжелом обострении бронхиальной астмы, пока не будет подтверждено иное состояние

Необходимые обследования:

- пиковая объемная форсированная скорость выдоха (ПСВ)
- симптомы и ответная реакция на самостоятельное лечение
- частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхательных движений (ЧДД)
- сатурация кислорода (если доступна пульсоксиметрия)

Предостережение: пациенты с тяжелым или угрожающим жизни обострением не всегда могут распознать у себя характерные для него симптомы и указать на их наличие врачу



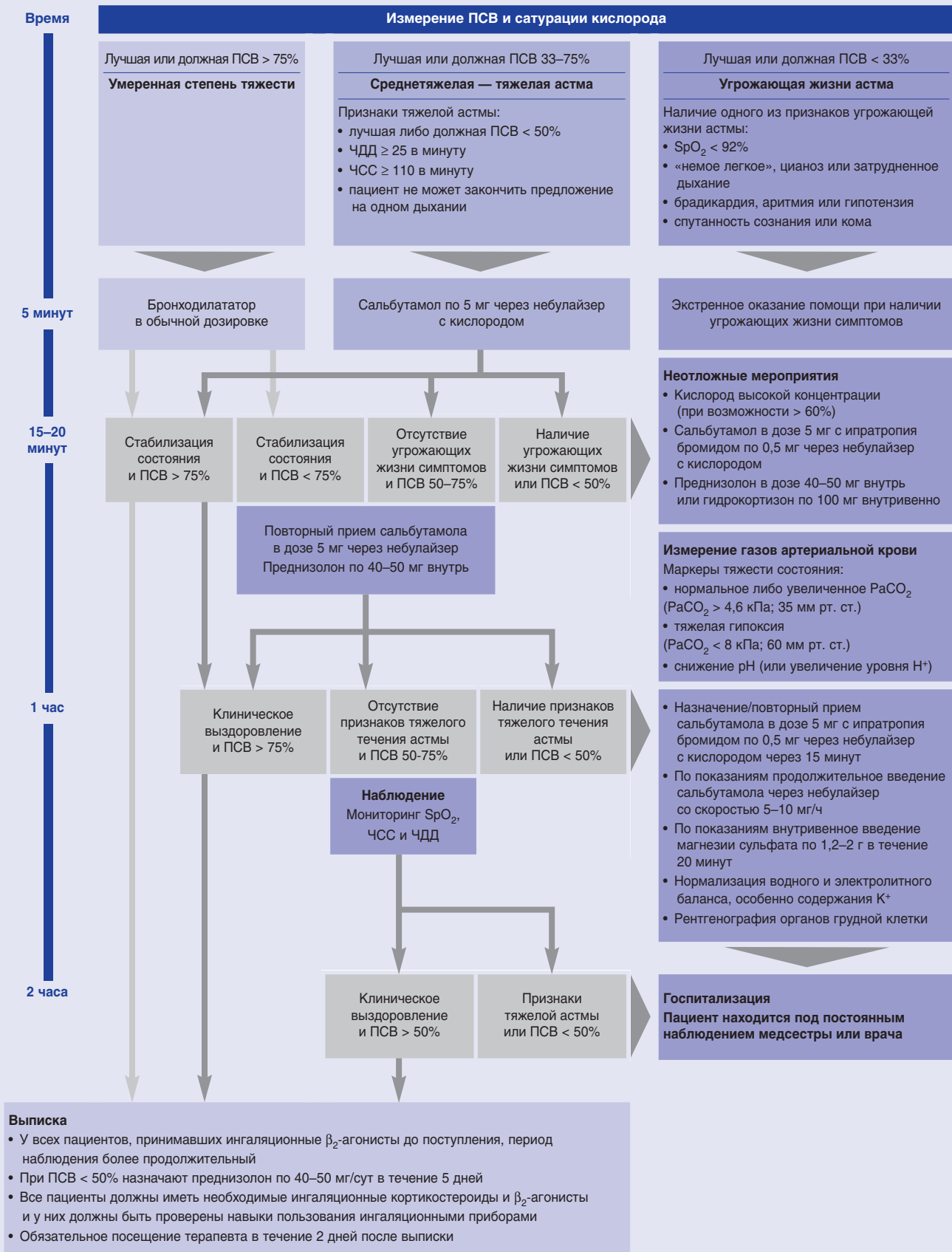
Саламол-Эко Легкое Дыхание

- Простая техника ингаляции
- Отсутствие необходимости синхронизировать вдох и нажатие на баллончик
- Малая мощность вдоха 10–20 л/мин





Лечение тяжелого обострения бронхиальной астмы в отделении интенсивной терапии



ОТКРОЙ

ВДОХНИ

ЗАКРОЙ



Ингаляция с использованием Саламола-Эко Легкое Дыхание по приросту ФВД сопоставима с доставкой сальбутамола посредством небулайзера*

* Современные технологии бронхолитической терапии у детей / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева, М.А. Казанская и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2007. — N 1. — С. 28–32.

Лечение тяжелой бронхиальной астмы в стационаре

Признаки тяжелого обострения астмы

- ПСВ 33–50% от лучшего показателя (если он неизвестен, используют должный)
- Невозможность закончить предложение на одном дыхании
- ЧДД ≥ 25 в минуту
- ЧСС ≥ 110 в минуту

Признаки угрожающего жизни приступа

- ПСВ $< 33\%$ от лучшего или должного показателя
- $SpO_2 < 92\%$
- «Немое легкое», цианоз или затрудненное дыхание
- Брадикардия, аритмия или гипотензия
- Спутанность сознания или кома

При наличии у пациента признаков угрожающего жизни приступа необходимо измерить уровень газов артериальной крови. При оказании неотложной помощи других исследований проводить не нужно

Маркеры угрожающего жизни обострения

- Нормальное $PaCO_2$ (4,6–6 кПа; 35–45 мм рт. ст.)
- Тяжелая гипоксия, независимо от проводимой кислородотерапии ($PaCO_2 < 8$ кПа; 60 мм рт. ст.)
- Снижение pH (или увеличение H^+)

Предостережение: пациенты с тяжелым или угрожающим жизни обострением не всегда могут распознать у себя характерные для него симптомы и указать на их наличие врачу

Почти фатальная астма

- Повышенное $PaCO_2$
- Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с повышенным давлением вдыхаемого воздуха

ЭКСТРЕННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- Кислород 40–60% (кислородотерапия при астме, как правило, на содержании CO_2 не сказывается)
- Сальбутамол в дозе 5 мг или тербуталин по 10 мг через небулайзер с кислородом
- Ипратропиума бромид по 0,5 мг через небулайзер с кислородом
- Преднизолон в дозе 40–50 мг внутрь или гидрокортизон по 100 мг внутривенно, при очень тяжелом состоянии — оба препарата одновременно
- Седативные препараты не назначают
- При подозрении на пневмоторакс, уплотнение в легких или при острой необходимости ИВЛ — рентгенография органов грудной клетки

ПРИ НАЛИЧИИ ПРИЗНАКОВ УГРОЖАЮЩЕГО ЖИЗНИ ОБОСТРЕНИЯ

- Консультация с реаниматологом
- Сульфат магния в дозе 1,2–2 г внутривенно в течение 20 минут (если ранее не назначен)
- Более частый прием ингаляционных β_2 -агонистов (сальбутамол по 5 мг каждые 15–30 минут либо 10 мг каждый час)

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

ЕСЛИ ЕСТЬ УЛУЧШЕНИЕ, ПРОДОЛЖАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

- Кислород 40–60%
- Преднизолон в дозе 40–50 мг/сут или гидрокортизон по 100 мг каждые 6 часов
- Ингаляционные β_2 -агонисты и ипратропиума бромид каждые 4–6 часов

ОТСУТСТВИЕ УЛУЧШЕНИЯ В ПЕРВЫЕ 15–30 МИНУТ ЛЕЧЕНИЯ

- Продолжение кислородотерапии и введения кортикостероидов
- Использование ингаляционного β_2 -агониста в большей дозе: сальбутамол по 5 мг каждые 15–30 минут или 10 мг/ч непрерывно
- Продолжение приема ипратропиума бромида в дозе 0,5 мг каждые 4–6 часов до улучшения состояния

ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ НЕ УМЕНЬШАЕТСЯ

- Консультация с реаниматологом
- Магния сульфат по 1,2–2 г в течение 20 минут (если ранее не назначен)
- Решение вопроса о внутривенном введении β_2 -агонистов, аминофиллина либо переводе больного на ИВЛ

МОНИТОРИНГ

- После начала лечения каждые 15–30 минут повторные измерения ПСВ
- Пульсоксиметрия: поддержание $SpO_2 > 92\%$
- Повторное исследование газов крови через 2 часа после начала лечения, если:
 - $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.) вследствие $SpO_2 > 92\%$
 - $PaCO_2$ нормальное либо повышенное
 - состояние пациента ухудшается
- Измерение ПСВ до и после получения β_2 -агонистов и через каждые 4 дня пребывания в стационаре

Перевод в ОИТ в сопровождении врача для проведения интубации, если наблюдается:

- ухудшение ПСВ, усиление либо сохранение гипоксии или гиперкапнии
- истощение, ослабленное дыхание, спутанность сознания или сомнолентное состояние
- кома либо дыхательная недостаточность

ВЫПИСКА

- За 24 часа до выписки у больного должны быть проверены навыки самостоятельного пользования ингаляционными приборами
- ПСВ должна составлять $> 75\%$ лучшего или должного показателя с 25% колебанием в течение суток
- Лечение бронходилататорами дополнить назначением пероральных и ингаляционных кортикостероидов
- Пациент должен иметь индивидуальный пикфлоуметр и алгоритм лечения в письменном виде
- Посещение терапевта в течение 2 дней
- Посещение пульмонолога через 4 недели

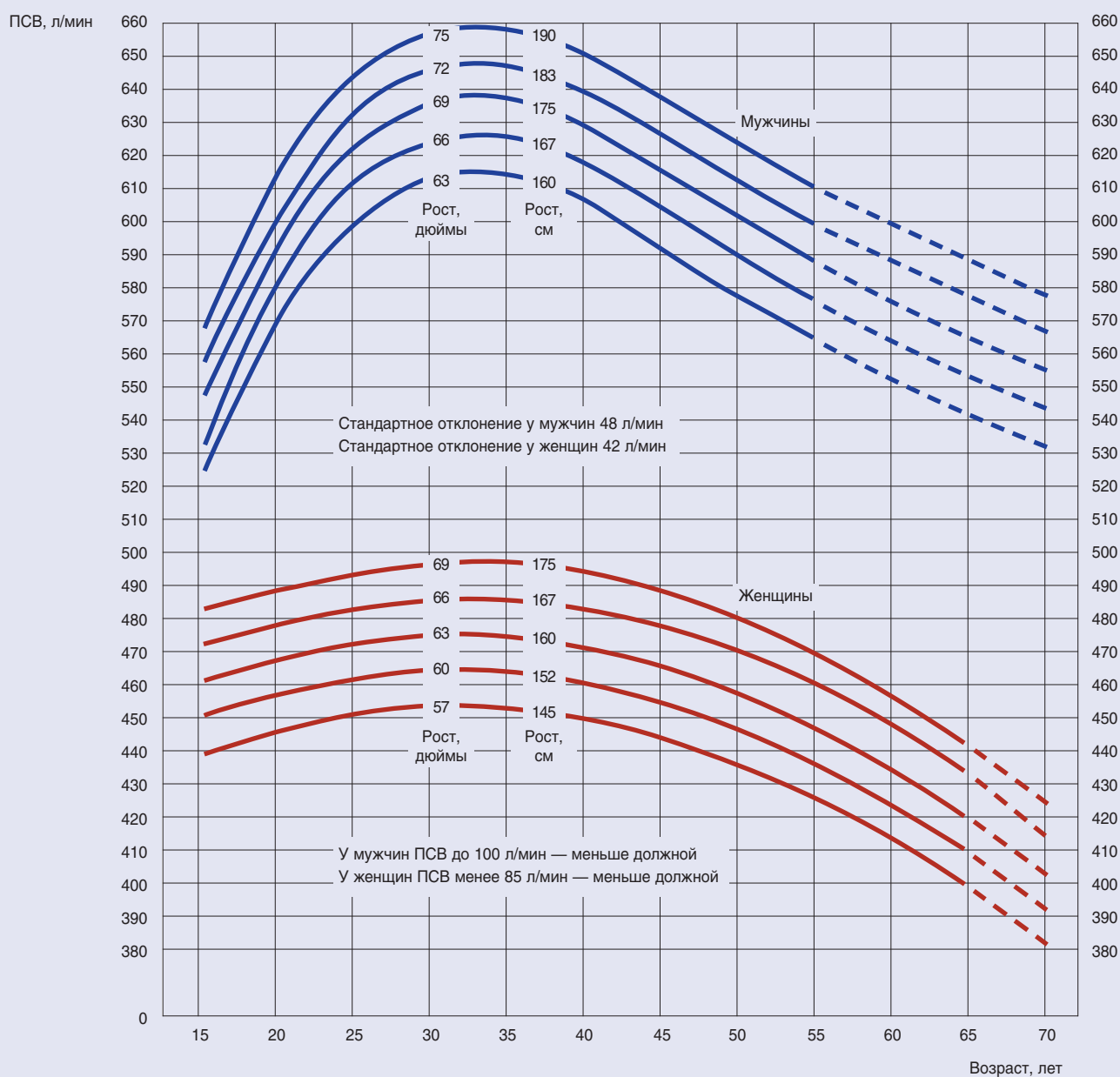
Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (нуждающиеся в госпитализации), нарушениями психики или социально неблагополучные имеют высокий риск развития тяжелого либо фатального обострения

- Выявление возможных причин рецидива и решение вопроса о госпитализации
- Терапевту передают историю болезни с данными о проведенном лечении, рекомендациями, записями показателей ПСВ





Форсированная скорость выдоха у взрослых



Источник: Nunn A.J., Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. BMJ 1989; 298: 1068–70.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.sign.ac.uk

Саламол-Эко Легкое Дыхание

ОТКРОЙ

ВДОХНИ

ЗАКРОЙ



Простая техника ингаляции даже в приступе!



Новое в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) подавляют воспаление и купируют симптомы не у всех больных бронхиальной астмой (БА). Отсутствие чувствительности к ИГКС является устраняемой проблемой, и верный путь ее решения — разработка новых противовоспалительных препаратов для лечения этого заболевания. Данная статья является кратким изложением обзора, посвященного новым противовоспалительным препаратам для лечения БА: Binita Bhowmick, Dave Singh «Novel anti-inflammatory treatments for asthma», опубликованного в журнале Expert Review of Respiratory Medicine (2008, Vol. 2, No. 5, pp. 617–629). По мнению авторов обзора, описанным в нем препаратам принадлежит будущее в лечении этого заболевания.

Бронхиальная астма — воспалительное заболевание дыхательных путей, которое характеризуется переменной обструкцией дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью (БГР). Клинически эти нарушения проявляются в виде хрипов, одышки, затрудненного дыхания и кашля. При аллергической астме в присутствии аллергена из Th2-лимфоцитов высвобождаются цитокины — интерлейкины (IL) — 4, 5, 13, а в дыхательных путях накапливаются и вовлекаются в патологический процесс эозинофилы, тучные клетки, CD4⁺-лимфоциты. В случае прогрессирования заболевания, а также у курильщиков и больных профессиональной БА при иммунном ответе Th1-лимфоциты выделяют фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и IL-8 с накоплением в дыхательных путях нейтрофильных гранулоцитов. Воспаление без соответствующего лечения приводит к структурным изменениям в стенках дыхательных путей — ремоделированию, что сопровождается стойкой обструкцией дыхательных путей и ухудшением клинических исходов.

Обзор рынка

В соответствии с современными принципами лечение БА осуществляется пошагово. При этом пациенту назначают препараты в зависимости от имеющихся у него симптомов [118]. На первой ступени (терапия первой линии) применяют β₂-агонисты короткого действия (БАКД). Они способствуют расслаблению гладких мышц дыхательных путей, тем самым уменьшая симптомы бронхоспазма. На воспаление эта группа препаратов выраженного влияния не оказывает. На второй ступени при обострениях и использовании БАКД в максимальных дозах терапию дополняют ИГКС. Они ингибируют действие многих воспалительных агентов, их длительный прием улучшает осложненное течение БА и снижает летальность [3]. Если не удастся достичь адекватного контроля БА, к ИГКС добавляют β₂-агонисты длительного действия (БАДД) — третья ступень.

Воспаление в дыхательных путях и патологические симптомы ИГКС устраняют не во всех случаях [1, 2, 4]. Очень часто при тяжелом состоянии, несмотря на большие дозы этих препаратов, симптомы сохраняются [5]. Курящие астматики нечувствительны к глюкокортикостероидам (ГКС) [6–8]. По последним статистическим данным 25% больных астмой являются курильщиками [9]. У этих пациентов в дыхательных путях происходит увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов [10, 11]. В свою очередь, ГКС могут быть неэффективными в подавлении нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [12]. Использование ИГКС может быть ограничено их побочными эффектами: развитием кандидоза ротовой полости, в высоких дозах — гипопункции надпочечников [14]. В таких случаях необходимы другие лечебные стратегии.

Нередко симптоматика сохраняется и при комбинированном использовании БАДД и ИГКС [1, 2]. Таким пациентам назначают высокие дозы ИГКС либо добавляют антагонисты лейкотриенов или теофиллин с медленным высвобождением (четвертая ступень). Эти больные менее чувствительны к проводимой терапии, и достижение контроля над БА у них является очень трудной задачей. Для примера, монтелукаст может быть эффективным при умеренной — среднетяжелой БА [15, 16] и неэффективным при среднетяжелой — тяжелой [17].

Бронхиальная астма — заболевание гетерогенное. Главным недостатком ступенчатого подхода в лечении является отсутствие учета индивидуальных характеристик больного, таких, например, как ожирение или аллергический ринит, которые могут изменить ответную реакцию на лечение и прогноз [18–20]. Фенотип пациента может влиять на профиль легочного воспаления. В последние годы хорошим инструментом для мониторинга воспаления в дыхательных путях стало исследование клеток в мокроте. Эту методику можно использовать для коррекции дозы ГКС в условиях

стационара [22]. Для адекватного выбора противовоспалительного препарата необходимы биомаркеры, которые могут точно описать фенотип пациента.

Новые противовоспалительные препараты

Точкой приложения новых препаратов для лечения БА является иммунная система. При проведении исследований по использованию этих лекарственных средств важно обеспечить безопасность добровольцев в отношении развития острых и отсроченных осложнений. В описании известного исследования Тегенго [23] сообщается о потенциальных серьезных осложнениях после первого приема нового иммуномодулятора здоровыми добровольцами. Вследствие этого возникают сомнения по поводу того, что польза от этих препаратов превалирует над возможными побочными эффектами. Авторы обзора анализируют новые стратегии противовоспалительного лечения БА, начиная с антицитокиновой терапии. Для БА характерно повышение активности цитокинов, секретируемых Th2-лимфоцитами и являющихся точкой приложения моноклональных антител. Преимущество этого вида терапии заключается в возможности селективного ингибирования цитокинов и воздействии на патогенетические звенья, не доступные воздействию ГКС. Недостатки — выработка антител к препарату, побочные эффекты, включая анафилаксию и дисбаланс иммунитета, что может привести к сепсису или развитию онкологического заболевания.

Антитела к IL-5

Фармакодинамика

Увеличение количества эозинофильных гранулоцитов в дыхательных путях у больных БА лежит в основе гипотезы, что эти клетки играют ключевую роль в ее патофизиологии [11]. Эозинофилы высвобождают провоспалительные медиаторы, такие как эозинофильный катионный протеин (ЭКП) и лейкотриены. IL-5 способствует дифференцированию и активации эозинофилов [25]. Для подавления эозинофильного воспаления, вызванного участием IL-5, разработаны моноклональные антитела (рис. 1). Для лечения БА изучены два вида человеческих моноклональных антител: SB240563 (меполизумаб) и Sch55700. Меполизумаб блокирует взаимодействие человеческого IL-5 и α -цепи рецепторов к IL-5 на поверхности эозинофила [26]. Sch55700 (IgG4) имеют участки, аналогичные таковым у IL-5, которыми они соединяется с рецептором к IL-5 и таким образом оказывают блокирующий эффект [27].

Клиническая эффективность

Первое исследование по изучению эффективности меполизумаба показало, что, по сравнению с плацебо, однократная доза этого препарата при умеренном течении БА уменьшает количество эозинофилов в периферической крови ($0,25 \times 10^9/\text{л}$ и $0,04 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p > 0,0001$) и мокроте (12,2 и 0,9%; $p = 0,0076$) [28]. Это подтверждает, что лекарственное средство активно подавляет эозинофильное воспаление в легочной ткани. Однако при этом не обнаружено уменьшения БГР в присутствии гистамина или реактивности дыхательных путей в присутствии аллергена. Согласно комментариям по результатам этого исследования, оно имеет недостаточную мощность, так как требования конечной точки (состояние бронхов) не были выполнены. Таким образом, в этом исследовании

было трудно оценить взаимосвязь между количеством эозинофилов и БГР [29].

После многократного приема меполизумаба в течение 20 недель у пациентов с умеренной БА, не принимавших ГКС, обнаружено значительное уменьшение числа эозинофилов в крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и слизистой оболочке бронхов (100, 79 и 55% соответственно) [30]. Однако эти изменения не коррелировали с улучшением функции легких или уменьшением БГР.

Проведенные исследования по изучению эффектов меполизумаба помогли лучше понять роль IL-5 и эозинофилов при БА.

1. Предполагается, что неспособность меполизумаба полностью устранять тканевую эозинофилию в легких связана с активностью других цитокинов, таких как IL-4, IL-13, гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).
2. Недостаточный эффект меполизумаба в отношении легочной функции и БГР, очевидно, связан с активностью эозинофилов, оставшихся в тканях. Однако более вероятно, что эозинофилы не являются ключевым фактором в определении состояния дыхательных путей, несмотря на то что они производят медиаторы бронхоспазма, такие как лейкотриены.
3. Незначительная выраженность воспалительного процесса у больных в исследованиях меполизумаба может свидетельствовать о том, что количество эозинофилов является все-таки достоверным маркером интенсивности обострения БА. Известно, что ГКС уменьшают их число, вследствие чего наступает облегчение состояния [22]. Для уточнения способности антител к IL-5 оказывать такой эффект соответствующие исследования не прекращаются [32]. Возможно, это будет более заметно в подгруппе лиц с эозинофилией мокроты, поскольку эозинофильное воспаление не является характерным признаком для всех больных с симптоматической астмой [33].
4. Роль эозинофилов в патофизиологии БА остается неясной. Количество эозинофилов может быть достоверным маркером эффективности терапии кортикостероидами [21], а не показателем плохо леченной БА.

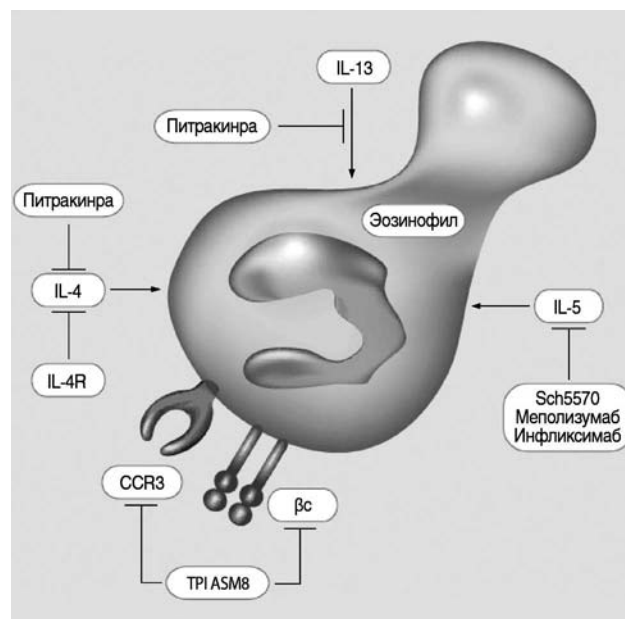


Рис. 1. Терапевтические подходы к устранению эозинофилии

Примечание: CCR3 — рецептор к хемокину; βc — бета-цепь рецептора.

Источник: Expert Rev Resp Med © 2008 Expert Reviews Ltd.



Безопасность и переносимость

Исследования показали, что лечение меполизумабом было безопасным и хорошо переносимым. В течение 3 месяцев зарегистрировано больше случаев отмены препарата в группах с использованием плацебо (4%), чем меполизумаба в дозе 250 мг (3,3%) или 750 мг (0,9%). По результатам малого пилотного исследования Sch55700 хорошо переносили больные с тяжелой астмой [34]. Моноклональные антитела (антитела к IL-5) оказывают продолжительный эффект и имеют хороший профиль безопасности. Есть данные об увеличении риска развития паразитарных инфекций при лечении препаратами, действие которых направлено на подавление эозинофилов. При использовании антител к IL-5 подобных явлений не наблюдалось.

Антитела к IL-4 и IL-13

Фармакодинамика

IL-4 и IL-13 взаимодействуют с одним рецептором [35] и участвуют в развитии воспаления, обусловленного Th2-лимфоцитами [36, 37]. Замечено, что при БА в дыхательных путях увеличивается концентрация IL-13 [38]. Для ингибирования IL-13 и/или IL-4 разработаны два подхода:

- ингаляция растворенного IL-4R (рецептор к IL-4) — селективного антагониста IL-4;
- блокирование IL-4R-α — ключевого сигнального компонента комплекса рецепторов к IL-4 и IL-13. Рекомбинантный IL-4 (питракинра) является антагонистом IL-4 и IL-13.

Клиническая эффективность

Использование однократной дозы IL-4R в ингаляционной форме является безопасным [39]. По результатам контролируемого плацебо параллельного исследования прием IL-4R в течение 12 недель в дозе 3 мг больными БА, зависящими от ГКС, в отношении легочной функции и выраженности симптомов был более эффективным, чем прием плацебо. ГКС были отменены до рандомизации, причем 50% отмен произведены по показаниям.

Сообщены результаты фазы II двух параллельных исследований влияния питракинры на сенсибилизацию к аллергенам у пациентов с БА умеренной степени, не принимавших ГКС [41]. В одном исследовании препарат вводили однократно подкожно в течение 28 дней, в другом — дважды в день в виде ингаляций в течение того же срока. Эффективность питракинры была более выражена при ингаляционном применении: ОФВ₁ уменьшился на 4,4%, в группе пациентов, принимавших плацебо, — на 15,9%. Также у активно лечившихся отмечено снижение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. При использовании этого препарата не обнаружено его влияния на раннюю фазу аллергической реакции, что можно объяснить тем, что ее протекание обеспечивают тучные клетки, а не эозинофилы, которые участвуют в патогенезе поздней фазы. В данный момент ожидаются результаты исследований комбинированного ингибирования IL-4 и IL-13, на которые возлагаются большие надежды.

Безопасность и переносимость

По данным вышеописанных краткосрочных исследований профиль безопасности этих препаратов является хорошим.

Антитела к ФНО-α

Фармакодинамика

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) является провоспалительным цитокином, принимающим участие в патогенезе хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Обнаружение увеличения экспрессии ФНО-α в жидкости БАЛ и биоптате ткани бронха у пациентов с тяжелой БА, в отличие от таковой у больных с умеренным течением заболевания и у здоровых представителей контрольных групп, вызвало большой интерес к этому цитокину как к точке приложения терапии при данном заболевании [42]. Главным источником продукции ФНО-α являются тучные клетки [42, 42], но другие клетки также могут его выделять [44]. Этот цитокин способствует развитию воспаления в дыхательных путях несколькими путями: вызывая приток воспалительных клеток с последующей экспрессией молекул из адгезированных клеток, а также прямо воздействуя на некоторые виды клеток, принимающие участие в воспалении (рис. 2). Наиболее важно то, что ФНО-α увеличивает БГР как *in vitro*, так и *in vivo* [45, 46]. Терапевтическое воздействие на ФНО-α при тяжелой или трудноконтролируемой астме является логически обоснованным. Эта группа препаратов, ранее используемая при ревматоидном артрите, была изучена при БА [47]. Этанерцепт — растворенный рецептор ФНО-α, соединенный с Fc-фрагментом человеческого IgG1 и действующий как конкурентный ингибитор ФНО-α, имеющий сродство к рецепторам на поверхности клеток [48]. По своей природе этот препарат является димером, что позволяет ему связываться одновременно с рецепторами двух-трех клеток со степенью сродства в 50–1000 раз большей, чем у мономерных форм естественного рецептора ФНО-α [44]. Несмотря на наличие Fc-фрагмента, этанерцепт продемонстрировал очень низкую иммуногенность при многих заболеваниях (< 2%) [49]. Инфликсимаб — смесь человеческих и мышиных химерных моноклональных антител, состоящих из измененного фрагмента мышиных и постоянного человеческого антител (IgG1 и α-фрагмент), обладающих специфичностью по отношению к молекуле ФНО-α [46]. Таким образом, происходит связывание ФНО-α, растворимого в плазме крови и мембраносвязанного в тканях, что предотвращает его взаимодействие с рецепторами [50].

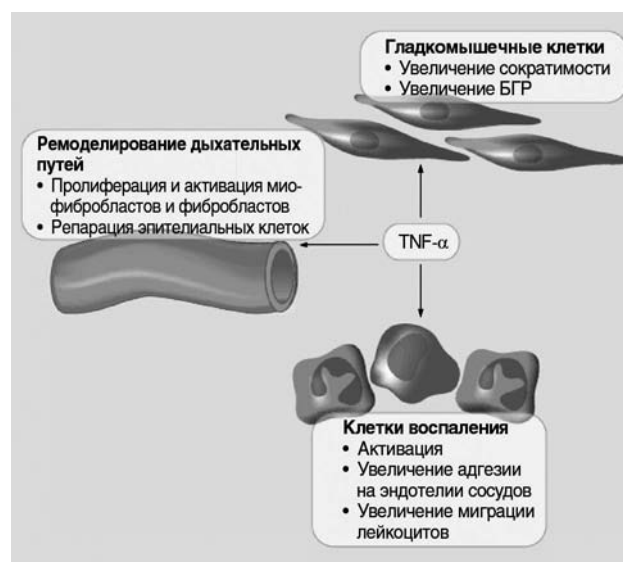


Рис. 2. Воздействие ФНО-α на дыхательные пути

Источник: Expert Rev Resp Med © 2008 Expert Reviews Ltd.

Клиническая эффективность

Неконтролируемое исследование эффективности применения 17 пациентами с трудноконтролируемой астмой этанерцепта в течение 12 недель показало существенное уменьшение выраженности у них симптомов, улучшение легочной функции и уменьшение БГР [42]. В дизайне этого исследования существенным упущением было отсутствие контрольной группы. Проведенное после этого рандомизированное двойное слепое контролируемое перекрестное исследование продемонстрировало значительное снижение БГР, увеличение ОФВ₁ и улучшение качества жизни у пациентов с трудноконтролируемой астмой после лечения этанерцептом в течение 10 недель [51]. Однако уменьшения уровней NO в выдыхаемом воздухе или количества эозинофилов в мокроте не обнаружено. Как известно, при тяжелой БА происходит инфильтрация гладких мышц дыхательных путей тучными клетками [52], таким образом, уменьшение БГР в данном случае связано с ингибированием активности ФНО- α , вызванной тучными клетками.

Анализ первичной конечной точки двойного слепого контролируемого плацебо исследования применения инфликсимаба в течение более 6 недель у 38 пациентов со среднетяжелой — тяжелой БА не показал увеличения максимальной скорости выдоха, утренняя утренняя [53]. На этапе вторичной конечной точки в группах активно леченных больных выявлены позитивные результаты: уменьшение частоты обострений и снижение уровней ФНО- α в мокроте.

Безопасность и переносимость

Известно, что у больных ревматоидным артритом длительный прием антител к ФНО- α может вызвать обострение хронической инфекции, например туберкулеза [54]. Кроме того, есть опасность увеличения риска малигнизации при ревматоидном артрите [55] и хроническом obstructивном заболевании легких [56]. С учетом вышеуказанных проблем антитела к ФНО- α , возможно, будут применяться только при трудноконтролируемой БА.

Антитела к CD23**Фармакодинамика**

CD23 — низкоафинный рецептор для IgE, который играет важную роль в регуляции его продуцирования. Это связано со многими клетками воспаления, включая эозинофилы, Т- и В-лимфоциты и нейтрофилы. При аллергических заболеваниях образование CD23 увеличивается [57], что влечет за собой гиперпродукцию IgE и дегрануляцию тучных клеток. Препарат IDEC-152 (лумиликсимаб) является IgG1 (антитело к CD23) для внутривенного введения [58]. Омализумаб — одобренный к применению лекарственный препарат, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к IgE, имеющие высокое сродство к Fc ϵ RI-рецепторам IgE. В исследованиях он продемонстрировал эффективность в виде ослабления обострений, уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни больных персистирующей БА [59].

Клиническая эффективность

Контролируемое плацебо исследование эффективности однократной дозы лумиликсимаба у 30 больных БА продемонстрировало дозозависимое увеличение концентрации IgE в плазме крови, которое сохранялось в течение 12 недель [58]. Эти результаты являются доказательством того,

что данный препарат может оказывать позитивное влияние на состояние дыхательных путей. Поскольку в этом исследовании учитывалась только однократная доза для измерения уровня IgE, клинические исходы не зафиксированы.

Безопасность и переносимость

Использование лумиликсимаба в однократной дозе сопровождалось хорошей переносимостью.

Регуляция уровня гамма-интерферона**Фармакодинамика**

Гамма-интерферон (IFN- γ) — цитокин Th1, подавляющий активность Th2-лимфоцитов [60]. При подкожном введении больным БА клинических преимуществ не имеет [61]. В качестве альтернативы с целью увеличения продукции эндогенного IFN- γ можно использовать IL-12, который играет решающую роль в регуляции баланса Th1/Th2 [62, 63].

Клиническая эффективность

При использовании человеческого рекомбинантного IL-12 у больных БА в течение 4 недель выявлено уменьшение количества эозинофилов в периферической крови [64]. После воздействия аллергена IL-12, в отличие от плацебо, способствует снижению числа эозинофилов в мокроте, изменений функциональности легких при этом не отмечено. И хотя IL-12 уменьшает количество эозинофилов, его терапевтические преимущества по сравнению с такими эффективными методами лечения БА, как использование ИГКС и монтелукаста, представляются ограниченными. Есть аналогичные данные: лечение антителами к IL-5, сопровождавшееся уменьшением количества эозинофилов, не было связано со снижением реактивности [28, 30].

Безопасность и переносимость

При использовании IL-12 зафиксирована большая частота случаев возникновения необходимости отмены препарата из-за его побочных эффектов, таких как патологические изменения печеночных проб и появление симптомов, напоминающих грипп. Учитывая незначительные положительные клинические эффекты этого препарата, применять в лечебных целях его не рекомендуют.

Ингибиторы фосфодиэстеразы**Фармакодинамика**

Внутриклеточная сигнальная АМФ и цГМФ способствуют расслаблению гладких мышц и ингибируют процесс воспаления [65], поэтому данные соединения принимают участие в патогенезе БА. Фосфодиэстераза (ФДЭ), вещество класса металлофосфогидролаз, инактивирует цАМФ и цГМФ [65] (рис. 3). Теофиллин, являясь неселективным ингибитором ФДЭ, может вызывать значительные побочные эффекты [66]. Это послужило основанием для разработки нового препарата (ингибитора ФДЭ4) с лучшим терапевтическим эффектом. Изоформа ФДЭ4 селективно взаимодействует с клетками воспаления: эозинофилами, нейтрофилами и лимфоцитами [67].

Клиническая эффективность

CDP840 — это ингибитор ФДЭ4, подавляющий позднюю аллергическую реакцию (ПАР) на 30% [68] и не оказывающий влияния на раннюю аллергическую реакцию (РАР). Рофлумиласт ингибирует как ПАР, так и РАР — на 28 и 43%



соответственно [69]. Применение рофлумиласта и беклометазона дипропионата у больных БА средней тяжести сопровождалось аналогичным улучшением показателей ОФВ₁ (12 и 14% соответственно) [70]. Также рофлумикаст ингибирует бронхоконстрикцию, индуцированную физической нагрузкой [71]. Клинические испытания этого препарата, подтверждающие его эффективность при лечении БА в отношении устранения патологических симптомов в диапазоне от нарушения легочной функции до БГР.

Безопасность и переносимость

В клинических исследованиях были изучены циломиласт и рофлумиласт в лечении пациентов с БА и хроническим обструктивным заболеванием легких. Оба препарата, как и теофиллин, вызывают гастроинтестинальные побочные эффекты. Чем более селективным является воздействие, тем больше выражен эффект: так ФДЭ4В способен подавлять воспаление [75], а ФДЭ4Д может вызывать тошноту и рвоту [74]. И напротив, при непосредственном действии препарата на легочную ткань во время ингаляции неблагоприятный эффект может быть ограничен.

Индукцированная синтаза монооксида азота Фармакодинамика

Моноксид азота (NO) вырабатывается при участии изоформ фермента NO-синтазы (NOS): нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) [76, 77] и индуцируемой (iNOS) синтазами. Последняя из них в большом количестве продуцируется в эпителиоцитах дыхательных путей и клетках воспаления при БА [78–80]. Количество NO в выдыхаемом воздухе (FeNO) у больных БА значительно больше, чем у здоровых представителей контрольных групп [81–83]. Таким образом, NO принимает участие в патогенезе БА. Роль NO *in vivo* окончательно не ясна, поскольку его эффекты зависят от концентрации и вида клеток. Кроме того, многие активные разновидности кислорода могут образовывать активные вредные

соединения азота, например пероксинитрит [81]. Однако в силу наличия у NO и его соединений бронхолитических и противовоспалительных свойств они могут оказывать защитное действие на дыхательные пути [84–86].

Клиническая эффективность

Изучение iNOS как источника повышения выработки NO при БА проводилось с использованием неселективного (L-NAME) и селективного (GW274150) ингибиторов NOS — монтелукаста [87, 88] и SC-51 [89] в двойном слепом контролируемом плацебо перекрестном исследовании в течение 14 дней [92]. По сравнению с плацебо GW274150 уменьшил содержание FeNO на 80%, но, в отличие от монтелукаста, не оказал влияния на ПАР и РАР. GW274150 не снижал количества воспалительных клеток в БАЛ в течение 24 часов. В общем, результаты исследования указывают на то, что селективное ингибирование iNOS уменьшает содержание FeNO, но не является эффективной терапевтической стратегией при БА. Безусловно, FeNO — биомаркер эффективности лечения БА кортикостероидами [93, 94], но, по всей вероятности, воздействие на уровень NO не улучшает течение заболевания.

Безопасность и переносимость

Применение L-NAME способствовало увеличению БГР [91], что свидетельствует о вероятном отсутствии бронхотекторного эффекта NO при неселективном ингибировании NOS. Других проблем, связанных с безопасностью использования указанных препаратов, в этих исследованиях не было.

Антагонисты нейрокинина Фармакодинамика

Субстанция P (SP), нейрокинины A (NKA) и B (NKB) являются тахикининами, которые высвобождаются из нервных окончаний, не относящихся к холинергическим и адренергическим [95]. Они взаимодействуют с тахикининовыми рецепторами NK1, NK2 и NK3, находящимися в дыхательных путях, что влечет за собой увеличение БГР, продукции слизи и расширение сосудов. Этот симптомокомплекс получил название «нейрогенное воспаление» [96, 98].

Клиническая эффективность

Исследование эффективности однократной ингаляционной дозы FK224, ингибирующего NK1- и NK2-рецепторы при БА с течением от умеренного до средней тяжести, показало отсутствие, в отличие от группы плацебо, влияния на БГР, спровоцированную NKA [99]. SR48968 (саредутант) — селективный антагонист NK2-рецепторов — при однократном пероральном введении продемонстрировал значимое подавляющее действие на NKA-индуцированную БГР [100]. Многократное введение этого препарата влияло на спровоцированную аденозином БГР не имело [101].

Однократная пероральная доза DNK333 — антагониста NK1/NK2-рецепторов в контролируемом плацебо исследовании с участием 19 больных со стабильным — средней тяжести течением БА обеспечивала значимый бронхотекторный эффект в течение первого часа после раздражения NKA. Однако такой эффект не наблюдался при введении дозы после 10 часов [102]. После однократной пероральной дозы тройного антагониста CS-003 наблюдался мощный протекторный эффект в течение первого часа, сохраняющийся в течение 8 часов [103].

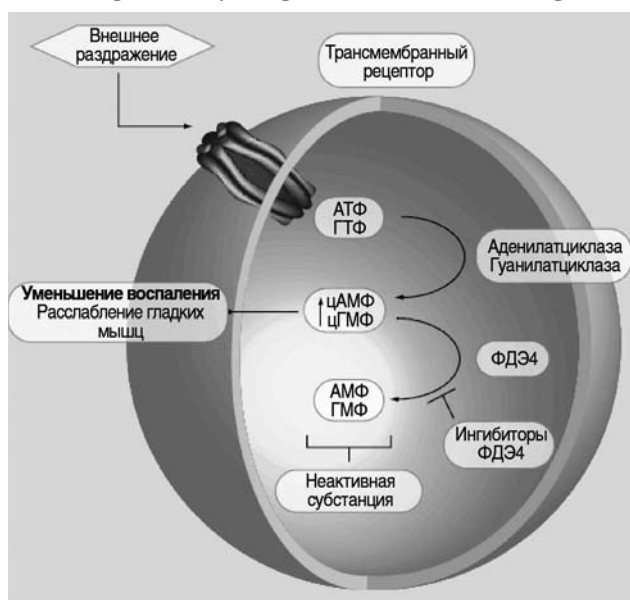


Рис. 3. Механизм действия ФДЭ

Примечание: в ответ на внешнее раздражение АТФ и ГТФ с участием аденилат- и гуанилатциклазы фосфорилируются до цАМФ и цГМФ; ингибирование ФДЭ способствует накоплению цАМФ и цГМФ внутри клетки, что в свою очередь приводит к расслаблению гладких мышц и уменьшению воспаления.

Источник: Expert Rev Resp Med © 2008 Expert Reviews Ltd.

Безопасность и переносимость

В описанных исследованиях антагонисты NK1- и NK2-рецепторов хорошо переносились, побочные эффекты возникали редко.

**Антагонисты хемокиновых рецепторов
Фармакодинамика**

Хемокины привлекают иммунные клетки в очаги воспаления. Хемокиновый рецептор, связанный с G-протеином (CCR3), способен подавлять приток клеток воспаления в дыхательные пути. Поскольку этот рецептор обеспечивает активность эотаксина эозинофилов, а также присутствует на других принимающих участие в процессе воспаления клетках, например на лимфоцитах, возможно, он является самым важным рецептором в патогенезе БА [107]. TPI ASM-8 является смесью двух антисмысловых олигонуклеотидов, действие одного из которых направлено против CCR3, а другого против общей β -цепи рецепторов провоспалительных цитокинов IL-3, IL-5 и ГМ-КСФ, которые включены в воспаление, обусловленное Th2-лимфоцитами [108]. Антисмысловые олигонуклеотиды блокируют генную транскрипцию путем связывания с мРНК. Ингаляционное введение TPI ASM-8 позволяет различными способами ингибировать активность эозинофилов и других Th2-клеток, таких как тучные клетки или базофилы.

Клиническая эффективность

В перекрестном исследовании 17 больных с умеренной БА в течение 4 дней получали 1500 мг TPI ASM-8 или плацебо [108]. При использовании TPI ASM-8 наблюдалось значительное подавление PAР ($p = 0,04$) и уменьшение выраженности ПАР, однако эти явления не достигли статистически значимой величины ($p = 0,08$). При исследовании мокроты выявлены уменьшение эозинофилии на 46% ($p = 0,02$) и

признаки снижения уровней мРНК. В целях изучения этого многообещающего метода лечения будут обязательно проведены дополнительные исследования.

Безопасность и переносимость

В данном клиническом испытании использование TPI ASM-8 сопровождалось хорошей переносимостью. Результаты долгосрочного применения будут более информативными. Кожная проба на иммуногенность реакцию на TPI ASM-8 после лечения не подтвердила.

Другие новые препараты

В настоящее время проводятся исследования других новых противовоспалительных препаратов для лечения БА, например моноклональных антител к IL-9 (MEDI-528) [110].

Ядерный фактор NF- κ B является ключевым фактором транскрипции при БА [111], который вызывает повышенную экспрессию широкого диапазона воспалительных генов. IKK2 — новый препарат, находящийся на стадии разработки, который способен блокировать ингибитор NF- κ B (IkB) [113].

Известны три вида MAPK-проводящих путей [114]. Эти внутриклеточные сигнальные пути активизируются различными экстрацеллюлярными стимулами, например, при участии цитокинов или лигандов Toll-подобных рецепторов, что сопровождается повышенной регуляцией экспрессии воспалительных генов посредством модуляции активности фактора транскрипции. Отсутствие чувствительности к ГКС может наблюдаться при дефекте активности MAPK фосфатазы-1, которая ингибирует P38 MAPK [112]. Синтетический ингибитор P38 MAPK может применяться при резистентной к кортикостероидам БА и в настоящее время находится на стадии разработки.

Список литературы находится в редакции.

дай д ж е с т

дай д ж е с т

дай д ж е с т

Поиск прогностических факторов приступов бронхиальной астмы

В результате нового исследования персистирующей бронхиальной астмы (БА) у городских подростков и молодых людей было обнаружено, что в результате обширных клинических тестов нельзя получить успешный прогноз будущих рисков возникновения приступов БА для объектов исследования, которые получают текущее медицинское обслуживание и соблюдают рекомендации по лечению. Этот вывод отличается от предыдущих, которые предполагают, что в результате определенных клинических исследований и лабораторных испытаний можно спрогнозировать наступление приступов БА. Однако выводы, полученные ранее, основывались на наблюдении за пациентами с плохо управляемой БА, которые не получали текущее медицинское обслуживание.

Исследование проводил Консорциум астмы в городах (КАГ) (Inner City Asthma Consortium — ICAC), который является общенациональной сетью клинических исследователей и сотрудничает с Национальным институтом аллергии и инфекционных болезней, при поддержке Национального центра исследовательских ресурсов при Национальном институте здоровья.

За 46 недель было обследовано 546 подростков и молодых людей (в возрасте от 12 до 20 лет) в 10 городах США. В начале исследования были собраны начальные данные с помощью стандартных тестов для оценки астматических симптомов; дополнительные наборы тестов позволили оценить показатели воспаления легких, функции легких и аллергический статус.

Затем каждые 6–8 недель участники обследовались в центрах КАГ, где они проходили лечение по поводу БА согласно нормативам Национального института здоровья в рамках Национальной программы образования и профилактики астмы. Во время исследования все пациенты тщательно соблюдали схему лечения.

После завершения исследования были проанализированы начальные измерения на предмет возможности спрогнозировать будущие симптомы или приступы БА с помощью любого из вышеуказанных показателей, одного или в комбинации с другими. Исследователи не установили никаких клинически значимых корреляций между результатами общих лабораторных испытаний и обострениями БА среди участников.

Это обширное исследование обеспечило наиболее полный анализ многих факторов, значимых при прогнозировании приступов БА. Результаты, полученные при обследовании группы пациентов с хорошо управляемой БА, которые строго соблюдали условия лечения, ясно указывают на то, что не существует никаких известных общих биологических маркеров, на основании которых можно спрогнозировать течение заболевания у таких пациентов. Для выявления возможных прогностических факторов необходимо проведение дальнейших исследований.

<http://www.medicalnewstoday.com>



А.С. Свинцицкий*, А.Э. Макаревич**, В.В. Москаленко*,
 * Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев;
 ** Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких

Primum non nocere!

В связи с возрастающим потоком производства новых медикаментов и увеличением количества осложнений в процессе лечения проблема побочного действия лекарственных средств (ЛС) приобрела медико-социальное значение [1, 4, 6, 9]. Сегодня в мире используется более 30 тысяч медикаментозных препаратов, в том числе свыше 8 тысяч — в Украине. По данным Всемирной организации здравоохранения, из 1000 больных, госпитализированных в стационар, 50 — поступили на лечение в связи с медикаментозными осложнениями. У амбулаторных пациентов число осложнений терапии составляет 2–3%, у тяжелобольных, которые лечатся в стационаре, — от 6 до 35%, а пребывание в больнице увеличивается вследствие побочных реакций на срок от 1 до 5,5 дня [3]. Летальность в связи с осложнениями медикаментозной терапии занимает 5-е место в мире после летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких, онкологических новообразований, травм [1, 2, 5, 15].

Согласно современной терминологии, принятой в странах Евросоюза, под побочной реакцией понимают любую реакцию на лечебное средство, вредную и нежелательную для организма, которая возникает при назначении его в обычных дозах для лечения, диагностики, профилактики заболеваний или модификаций функций организма [12–14].

С внедрением в медицинскую практику множества высокоактивных ЛС резко возросла и частота побочных реакций, причем наиболее уязвимыми оказались органы дыхания.

Лекарственно индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) возникают вследствие токсического или токсико-аллергического воздействия ряда ЛС на их паренхиму. Лекарства могут вызывать альвеоларно-точечные процессы и дополнительно поражать интерстиций легких. ЛИИПЛ формируются как тканевая реакция интерстиция на ЛС, приводящая к повреждению легочных сосудов, агрегации и/или секвестрации активных клеток крови в легочной циркуляции. Диагностировать поражения легких, вызванные приемом ЛС, не всегда просто из-за отсутствия специфических клинических и морфологических проявлений [7].

До 5% госпитализаций больных и 0,3% летальности связаны с ЛИИПЛ. Медикаменты вызывают повреждения посредством одного или нескольких механизмов (например, оксидантное, иммунологически опосредованное или прямое цитотоксическое повреждение капилляров эндотелия, накопление фосфолипидов внутри клеток). Повреждение ЛС может не зависеть от его дозы. Ранняя отмена фармакологического препарата нередко приводит к улучшению или полному излечению от интерстициального поражения легких (ИПЛ).

Факторы, обуславливающие высокий процент развития осложнений медикаментозного лечения:

- повышенное потребление лечебных препаратов населением
- широкое распространение самолечения вследствие доступности лекарств (возможность приобретения их без рецептов)
- недостаточность или запаздывание медицинской информации о побочных действиях лечебных средств
- полипрагмазия и политерапия
- загрязнение окружающей среды промышленными отходами

- заболевания инфекционного, паразитарного, вирусного или другого характера, не являющиеся аллергическими, но в связи с особенностями патогенеза формирующие сенсибилизацию и продукцию аллергических антител в ответ на разнообразные аллергены, в том числе и лечебные (в частности, аллергические реакции на пенициллин у больных с микозами стоп)
- применение антибиотиков, витаминов и других препаратов для лечения и кормления скота, что создает условия для развития сенсибилизации населения за счет примесей, которые содержатся в пищевых продуктах (мясе, молоке), полученных от этих животных [8]

Лекарственные средства, вызывающие ЛИИПЛ:

- алкилирующие цитостатики и иммуносупрессоры — *хлорбутин, циклофосфан, метотрексат, миелосан, меркаптопурин, азатиоприн, 5-фторурацил* и др.
- противоопухолевые антибиотики (АБ) — *блеомицин, митомицин*
- противоопухолевые препараты других классов — *прокарбазин, нитрозометилмочевина, урацил-мастард*
- нитрофураны (*фурадонин, фуразалидон*) и сульфаниламиды
- вазоактивные препараты, действующие на сердечную систему, — *амиодарон* (бета-адреноблокатор (β-АБ), *пропранол, новокаиномид*
- противодиабетические средства — *хлорпропамид*
- аноректические препараты — *меноцил*

Так, противоопухолевые ЛС — цитотоксические АБ (блеомицин) вызывают ИПЛ в 10–40% случаев, а митомицин обуславливает легочный фиброз у 2–10% принимавших его больных. Циклофосфамид способствует развитию ИПЛ с меньшей частотой (1%). Прием антиметаболиков в больших дозах приводит к ИПЛ почти в трети случаев. Амиодарон также обуславливает (в 5% случаев) токсическое поражение легких (его метаболиты вызывают нарушения катаболизма фосфолипидов, приводя к замедлению диффузии газов через альвеолокапиллярную мембрану) — пневмопатию («амиодароновое легкое») с прогрессирующей одышкой, выраженной гипоксемией, рентгенологической картиной многофокусной инфильтрации легочной ткани и рестриктивными нарушениями вентиляции. Новокаиномид (после 2 месяцев его приема) способствует формированию лекарственной системной красной волчанки (СКВ) у 10–20% больных (среди них до 40% лиц имеют базальные легочные инфильтраты). Такие препараты, как β-лактамы, сульфаниламиды, тетрациклины, эритромицин, и ряд туберкулоостатических ЛС могут вызвать образование идиосинкратического легочного инфильтрата с эозинофилией. Нитрофураны могут спровоцировать (1 случай на 5000 назначений) острую тяжелую токсичность с наличием на рентгенограммах смешанных интерстициальных и легочных инфильтратов (в 15% случаев). Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например аспирин, в большой дозе могут давать осложнения в 10–15% случаев в виде отека легких с последующим летальным исходом (в 1–2% случаев) у молодых и до четверти случаев — у пожилых на фоне различных медицинских проблем [14]. НПВС способны также индуцировать острые легочные гиперчувствительные реакции через 1 неделю с появлением двухсторонних легочных инфильтратов. Лечение препаратами золота (более 3 недель) вызывает легочный пневмонит (у 1% больных). Д-пеницилламин у больных ревматоидным артритом нередко обуславливает развитие хронического альвеолита/фиброза, гиперчувствительного пневмонита или облитерирующего бронхиолита. Лекарственный пневмонит может наблюдаться как самостоятельно, так и в рамках СКВ (его вызывают гидралазин, изониазид, АБ и сульфаниламиды).

Более 75 ЛС поражают легкие различными путями. ЛИИПЛ встречаются в 12–40% случаев, чаще у пациентов онкологических, гематологических и нефрологических отделений. Реально оценить частоту ЛИИПЛ трудно по многим причинам. Как правило, этот показатель недооценивается врачами. Так, нередко рентгенологически не выявляются субклинические формы ЛИИПЛ, которые легко обнаружить

при помощи малодоступной практически врачам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). У ряда больных, принимавших амиодарон, не было клинических симптомов ИПЛ, но наблюдались характерные изменения на КТВР или аутопсии. У раковых больных ЛИИПЛ — частое явление, и диапазон их дифференциальной диагностики широк, но этот диагноз остается гипотетическим вследствие клинической тяжести больного, что исключает проведение диагностических инвазивных процедур.

Факторы риска

Неясно, почему из многих больных, принимающих ЛС, только у отдельных пациентов появляются ЛИИПЛ. Для большинства ЛС нет четкой зависимости дозы и длительности лечения. ЛИИПЛ чаще возникают неожиданно и идиосинкратично. В развитии лекарственных поражений легких большую роль играют предрасполагающие факторы: наследственность, особенности конституции, сопутствующие заболевания, вредные привычки, сочетание разных методов диагностики и лечения.

Возможные причины развития ЛИИПЛ:

- особенности болезни, по поводу которой принималось ЛС
- окружающие факторы, которые могут повышать вредный респираторный эффект ЛС, или профессия медицинского работника
- инактивация и детоксикация метаболизма ЛС, которые у разных людей различаются качественно и количественно
- системные реакции на прием ЛС со стороны печени
- нарушения функции печени и/или почек
- аллергические реакции в анамнезе
- особенности гормональных реакций
- полипрагмазия и беспорядочное назначение ЛС (их комбинации могут влиять на систему цитохрома P450 и на пути детоксикации), опасные сочетания ЛС (например, назначение нескольких химиотерапевтических препаратов) или комбинация химио- и рентгенотерапии
- нерациональная комбинация пневмотоксических ЛС, приводящая к неожиданному токсическому влиянию на легкие (даже если эти ЛС даются в безопасных и нетоксических дозах)
- неодинаковые уровни риска развития лекарственных поражений у разных индивидуумов. Так, остается неясным, почему у одних больных с явным «амиодароновым» пневмонитом в дальнейшем развивается необратимый фиброз легких, а у других — наступает выздоровление

Процессы, способствующие возникновению ЛИИПЛ:

- нарушения баланса в системе оксиданты — антиоксиданты с последующим ростом накопления продуктов перекисного окисления и повреждением липидных мембран клеток и базальной мембраны сосудов
- нарушения баланса в протеазноингибиторной системе с ростом уровня протеаз
- иммунные механизмы
- нарушения в системе образования коллагена, его гиперпродукция (блеомицин и Д-пеницилламин)
- нарушения в системе сурфактанта (снижается его синтез), благоприятствующие развитию легочного фиброза (амиодарон)

Реакция легочной ткани в ответ на токсическое действие ряда ЛС стереотипна: поражение эндотелия капилляров, нарушение микроциркуляции, интерстициальный отек с некрозом альвеолярных клеток. Это приводит к развитию интерстициального и внутрисплеврального фиброза легких [4, 10, 11].

Большинство лекарственных поражений развивается по механизму гиперчувствительности (экссудативный плеврит, лимфаденопатия, аллергический альвеолит или васкулит) и может сопровождаться поражением кожи, суставов, почек, лихорадкой, эозинофилией крови. Реже встречаются иммуновоспалительные реакции, обусловленные межклеточным взаимодействием и характеризующиеся чередованием фаз ремиссии и обострения. Такие реакции объединяются в группу иммунных болезней легких. Поражение легких [2, 14] при применении ЛС может быть обусловлено нецитотоксическими (аллергический альвеолит) и цитотоксическими (фиброзирующий альвеолит) реакциями. Фиброзирующий альвеолит, как правило, встречается при лечении цитостатиками (метотрексат, азатиоприн) и патогенетически не отличается от идиопатического фиброзирующего альвеолита.

Наиболее частые варианты лекарственных поражений легких — бронхиальная астма (БА), легочная гиперэозинофилия, аллергический альвеолит, фиброзирующий альвеолит, гранулематозный васкулит.

Клиническая картина

Клинические проявления ЛИИПЛ различны: от субклинических форм до острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДСВ). Некоторые ЛС (амиодарон, метотрексат, нитрофураны) с несколькими гистопатологическими схемами поражения (например, острая неспецифическая пневмония клеточного типа, острая эозинофильная пневмония, острая организуемая пневмония) могут обусловить формирование клинко-рентгенологических симптомов ОРДСВ.

Проявления лекарственного пневмонита неспецифичны — одышка, интерстициальные изменения на рентгенограммах легких и нарушения вентиляции.

Критерии лекарственного пневмонита:

- прием ЛС, которые могут вызвать интерстициальные поражения легких;
- уменьшение проявлений при отмене ЛС;
- хроническое рецидивирующее течение в отличие от синдрома гиперчувствительности;
- данные цитограммы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), позволяющие уточнить характер поражения (например, нейтрофилез свидетельствует о преобладании процесса фиброза).

У больных, принимающих ЛС, может наблюдаться респираторная симптоматика — доминирующая одышка с тенденцией к прогрессированию (с разной скоростью в зависимости от вида ЛС) на фоне продолжающегося приема лекарств (при переходе патологического процесса в фазу фиброзирования), реже — сухой кашель, интерстициальные или лобарные инфильтраты (или даже отек легких). Пациенты с быстро прогрессирующей одышкой обычно имеют и более быстрое течение заболевания.

Нередко повышается температура тела, нарастает слабость, больной худеет, появляется боль в грудной клетке. Осмотр грудной клетки часто бывает малоинформативным. При аускультации легких можно выявить сухие и влажные хрипы, ослабление везикулярного дыхания.

Начало заболевания в половине случаев — острое (озноб, лихорадка, проявления острой дыхательной недостаточности), а в других — постепенное (появляется приступообразный сухой кашель, боль в грудной клетке неопределенного характера).

Можно выделить 4 варианта поражений легких:

- остро протекающий бронхоальвеолит (имеются симптомы альвеолярного отека легких и клинические проявления острой дыхательной недостаточности), похожий на ОРДСВ;
- пневмонит или плевропневмонит (нередко с деструкцией легочной ткани), похожий на гранулематоз Вегенера и синдром Гудпасчера;
- малосимптомное течение преходящих легочных инфильтратов (похожих на легочную эозинофилию);
- рецидивирующий плеврит (чаще двухсторонний), похожий по клинко-рентгенологическим данным на нетуберкулезный или нераковый плеврит.

Нередко у одного больного могут быть полиморфные проявления лекарственного поражения легких, которые не укладываются ни в один из этих вариантов. Например, комбинация — бронхиолит, поражение плевры, транзиторный легочный инфильтрат.

Клинические признаки «амиодаронового легкого»:

- появление отсутствовавших до этого одышки, непродуктивного кашля, плевральной боли (обычно через 2 месяца и более после лечения амиодароном в дозе 400 мг/сут);
- диффузные интерстициальные и/или паренхиматозные изменения (часто разнообразные и асимметричные) в легких при рентгенографии грудной клетки;
- снижение диффузионной способности легких для углекислоты на 20% и более по сравнению с исходным уровнем;
- морфологические изменения — неспецифический альвеолит, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, эозинофильный пневмонит;
- обратное развитие (через 1–2 месяца) клинко-рентгенологических проявлений поражения легкого после отмены (снижения дозы) амиодарона и назначения глюкокортикостероидов (ГКС);
- исключение: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с развитием интерстициального отека легких, поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани или инфекционных заболеваниях, метастатические поражения или тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Об амиодароновой пневмопатии говорят при наличии двух и более признаков.

Выделяют два ее варианта:

- подострое или хроническое проявление симптомов (70% случаев) — одышки, непродуктивного кашля;
- острое начало с лихорадкой и симптомами интоксикации; при рентгенографии верифицируют легочную патологию — очагово-сливные тени по периферии.

С помощью спирометрии выявляют рестриктивные нарушения. По данным кислотно-основного состояния может быть определена гипоксемия. Изменения общего и биохимического анализов крови неспецифичны и не отражают степень воспалительного процесса в легких. Дифференциальную диагностику амиодароновой пневмопатии проводят с ХСН, тромбоэмболией легочной артерии. У большей части больных амиодароновое поражение легких хорошо лечится с помощью ГКС. Но в 10–20% случаев

возможно развитие летального исхода из-за дыхательных нарушений.

Среди легких форм ЛИИПЛ описаны преходящие легочные инфильтраты после приема гидрохлортиазида, нитрофуранов, ряда противораковых ЛС, белков или введения препаратов крови.

ЛИИПЛ могут быть частью:

- СКВ-синдрома, обусловленного приемом широкого ряда лекарств (НПВП, β -АБ или гидралазина);
- гиперчувствительного синдрома (вызванного ЛС) с вовлечением печени, сердца, мозга, пищевого канала, костного мозга (или их комбинации);
- альвеолярных кровотечений (обусловленных приемом ЛС) с сопутствующей хронической почечной недостаточностью вследствие приема Д-пенициллина;
- ANCA и ангиита с/без легочного капиллярита и/или кровотечений, связанных с приемом антигиперлипидных препаратов (пропилиноурацил);
- синдрома Черджа — Строс (встречается редко), возникающего после приема аспирина, макролидов и антагонистов лейкотриена.

Варианты поражений легких на фоне приема ЛС (таблица):

- плевральный выпот — при приеме амиодарона, химиотерапевтических средств (алкилирующих агентов, АБ, антиметаболитов, нитрозоуреаз), нитрофуранов; СКВ, обусловленная приемом ЛС (гидралазина, изониазида, новокаидамида);
- острая дыхательная недостаточность — при приеме аспирина, блеомицина, митоцина, препаратов крови, адриналина, гидрохлортиазида, метотрексата, нитрофуранов, фибринолитиков, циклических антидепрессантов и протамина сульфата;
- подострая дыхательная недостаточность — при приеме амиодарона, химиотерапевтических средств, нитрофуранов; СКВ, обусловленная приемом ЛС;
- облитерирующий бронхиолит с организующимся пневмонитом — при приеме препаратов золота, пенициллинамина, сульфасалазина, блеомицина, амиодарона, метотрексата, митоцина и циклофосфамида, при рентгеновском облучении;
- рентгенологический легочный инфильтрат в сочетании с эозинофилией — при ингаляциях беклометазона, приеме капотена, хлорпропамида, клофибрата, метотрексата, аспирина, напроксена, нитрофуранов, парааминосалициловой кислоты, сульфасалазина, пропранола, пенициллина, сульфаниламидов и тетрациклинов;
- отек легких — при приеме аспирина, метадона;
- интерстициальная пневмония — при приеме нитрофуранов, солей золота, сульфасалазина, цитостатиков, блеомицина, циклофосфамида.

Лекарства могут вызывать не только интерстициальные или эозинофильные пневмонии, легочный фиброз, но и менее выраженные поражения легких — организующуюся или десквамативную интерстициальную пневмонию. Такие ЛС, как миноциклин, нитрофураны, обуславливают стереотипные реакции в легких (в виде эозинофильной или неспецифической интерстициальной пневмонии), тогда как амиодарон и блеомицин могут вызывать у разных больных поражения по разнообразным гистологическим схемам. Так, под диагнозом «амиодароновый пневмонит» могут протекать неспецифическая интерстициальная или организующаяся пневмония, диффузные поражения альвеол, интерстициальный фиброз легких или любые их комбинации. Причины этого пока неизвестны.

Таблица. Типы инфильтративных поражений легких, вызываемые ЛС (отек легких не включен)

Тип поражения	ЛС	Частота	Тяжесть
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Метотрексат	Часто	Легкая
Гранулематозная интерстициальная пневмония	Метотрексат, БЦЖ	Редко	Легкая
Псевдосаркоидоз	Интерфероны	Редко	Легкая
Эозинофильная пневмония	АБ, НПВП, иАПФ	Часто	Может быть тяжелой
Организирующаяся пневмония	Амиодарон, блеомицин, нитрофураны, статины, интерфероны и радиация	Часто	Может быть тяжелой
Десквамативная интерстициальная пневмония	Нитрофураны	Редко	Умеренная
Лимфатическая интерстициальная	Фенитоин	Очень редко	Легкая
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Амиодарон, химиотерапия	Не редко	Обычно тяжелая
Острая интерстициальная пневмония/диффузное повреждение альвеол	Химиотерапия, препараты золота, метотрексат	Не редко	Обычно тяжелая
Альвеолярное кровотечение/легочной гемосидероз	Антикоагулянты, фибринолитики, пеницилламин	Редко	Разная

Диагностика

Хотя точные механизмы воздействия ЛС могут быть неизвестны, но алгоритмы диагностики и лечения похожи во всех случаях. Так, любое ЛС, подозрительное в плане инициирования повреждающей реакции, должно быть сразу отменено, если оно не является абсолютно показанным для лечения больного. В случаях, когда данное ЛС жизненно необходимо принимать пациенту, следует доказать, что именно оно вызвало повреждение легких.

Если у больного возникла легочная симптоматика на фоне приема одного из ЛС, способных вызвать поражение легких (поэтому ему необходимо иметь список ЛС, в том числе и ранее принимаемых), то вначале подозревают лекарственное поражение легких. Если клиническое течение болезни не связано с инфекцией или если анализ мокроты не выявил инфекционного агента, то любое подозрительное ЛС должно быть отменено. Если лекарственное повреждение легких подозревается, то сразу после отмены ЛС улучшение может и не наступить. Если вопрос о лекарственном поражении легких остается открытым и если ЛС необходимо для жизни больного, то нужна дальнейшая диагностическая работа.

Собирая анамнез, врач не может быть точно уверен в том, какие препараты принимает больной, до тех пор, пока сам больной (или его родственники) не покажут ему все имеющиеся у них дома ЛС. Мало спросить больного, какие препараты он принимает. Часто больные указывают только рецептурные ЛС.

У пациентов с лобарными и/или интерстициальными инфильтратами верифицируют их связь с бактериальной или вирусной инфекцией — проводят окраску мокроты по Граму и определяют ее культуру. При наличии лобарных инфильтратов рано проводят бронхоскопию с чресбронхиальной биопсией. Если после бронхоскопии диагноз остается неясным, то показано проведение биопсии на открытом легком, хотя гистологическая картина лекарственных поражений неспецифична.

Диагностические критерии ЛИИПЛ:

- связь болезни с приемом ЛС и быстрая положительная динамика после его отмены
- рентгенологическая картина зависит от стадии болезни и варьирует от признаков отека интерстициальной ткани легких и распространенных мелкоочаговых теней в начальных фазах болезни до выраженных двухсторонних фиброзных изменений с мелко-крупноочаговой деформацией легочного рисунка в ходе прогрессирования процесса
- рестриктивный тип нарушений вентиляции и снижение диффузионной способности
- увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (до 10–15%) и появление эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ)
- некроз эндотелия капилляров и пневмоцитов 1-го типа, гиперплазия и метаплазия пневмоцитов 2-го типа, отек и транссудация плазмы в альвеолы, микроателектазы по данным трансторакальной или открытой биопсии легких

Как правило, ЛИИПЛ — диагноз, устанавливаемый методом исключения. Гистологические, рентгенологические и физические изменения являются проявлениями большого числа различных заболеваний, поэтому прежде всего следует исключить другие вероятные причины интерстициальных болезней легких.

В условиях поликлиники подозрение на ЛИИПЛ основывается на наличии у больного:

- прогрессирующей одышки, рентгенологического синдрома легочной диссеминации (обязательный симптом) и рестриктивных нарушений вентиляции;
- усиления этих симптомов, несмотря на лечение АБ и НПВП.

Повышение температуры тела, скорее, указывает на активность процесса, но не на нозологическую форму. Кашель также не имеет диагностического значения. Кровохарканье более характерно для легочных васкулитов, рака и туберкулеза легких. При наличии выше-названных признаков больного следует направить в специализированный пульмонологический центр.

Диагностика ЛИИПЛ осуществляется от простого к сложному:

- общий анализ крови обычно не дает опорных пунктов для диагноза, но помогает оценить активность патологического процесса;
- биохимический анализ крови и анализ мочи играют вспомогательную роль;
- иммунные тесты — определение титра ревматоидного фактора, уровня циркулирующих иммунных комплексов, наличия противоядерных или противолечочных аутоантител;
- оценка вентиляции — выявление рестриктивных нарушений;
- цитологическая оценка БАЛ;
- биопсия легочной ткани — трансбронхиальная или открытая биопсия легких (главное в диагностике).

Рентгенография грудной клетки обычно выявляет крупные линии или ретикулярную сеть, большое количество мелких узелков, могут быть видны и горизонтальные линии Керли (признак легочной гипертензии). Если инвазия лимфатических сосудов обусловлена первичным раком, локализованным вне грудной клетки, то нет явных

доказательств в его пользу. Если у больного есть одышка, но нет изменений на рентгенограмме грудной клетки, то важно сделать стандартные легочные тесты (оценить вентиляцию), чтобы выявить причину одышки. Так, если на спирограмме обнаружены рестриктивные нарушения, то в дальнейшем необходимо проведение компьютерной томографии грудной клетки, чтобы документировать наличие или отсутствие интерстициальных поражений легких. Если же таковые не выявлены, а у больного сохраняется симптоматика, то необходимо искать другую патологию (например, ХСН, рецидивирующую тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии).

Если у больного на снимке легких обнаружены интерстициальные инфильтраты, то нужно исключить инфекции или патологию сердца на основании данных анамнеза, физического осмотра и базовых лабораторных анализов. При подозрениях на опухолевые метастазы необходима биопсия периферического лимфатического узла.

У пациента со злокачественной опухолью в анамнезе и признаками ретикулонодулярного или интерстициального поражения на рентгенограмме грудной клетки вероятен диагноз метастатического канцероматоза, верифицировать который может помочь гистологический анализ легочной ткани, полученной путем бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией. Если и этого недостаточно для определения диагноза, следует прибегнуть к открытой биопсии легких. В отношении онкологического больного, который получает соответствующее лечение, для последующей тактики врача важной является верификация возникших лимфогенных метастазов.

В целом, диагностика ЛИИПЛ неудовлетворительна, особенно на начальных этапах.

Ошибочные диагнозы составляют 80%. Причины этого — плохо собранный анамнез, дефекты рентгенологического исследования, отсутствие возможности провести бронхологическое исследование с биопсией. Обычно врачи в случае ИПЛ занимают выжидательную позицию (назначают АБ) и, если нет положительного эффекта, направляют больного в противотуберкулезный диспансер для консультирования. Следствием потери времени при такой тактике являются прогрессирование ИПЛ, инвалидность больного и летальный исход.

Лечение

Лечебные мероприятия сводятся к немедленному прекращению контакта с данным ЛС и назначению ГКС — преднизолона 60 мг/сут в течение нескольких месяцев в комбинации с антиоксидантами [3, 7].

Большинство больных воспринимает терапию ГКС удовлетворительно. Однако у части пациентов возникают побочные эффекты и осложнения — пептические язвы желудка, катаракта, высокое внутриглазное давление, гипертензия, эндокринные и метаболические нарушения (ожирение, лунообразное лицо, нарушения менструального цикла, импотенция, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, приобретенная недостаточность надпочечников). Серьезными осложнениями являются повреждения костно-мышечной системы — остеопороз, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной и плечевой костей, миопатия. В более поздние сроки лечения могут повреждаться диафрагма и межреберные мышцы, что осложняет оценку эффективности терапии. Психологические эффекты включают эйфорию, депрессию, у лиц пожилого возраста

может развиваться психоз. Особое значение имеют методы профилактики остеопороза у женщин во время менопаузы, у которых даже относительно короткий курс терапии ГКС (от 3 до 6 месяцев) может вызвать уменьшение костной массы.

Лечение циклофосфамидом и азатиоприном требует ежедневного контроля количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Если количество лейкоцитов уменьшается до уровня ниже 4000/мм³, а содержание тромбоцитов — менее 100 000/мм³, терапию следует приостановить или срочно уменьшить дозу препарата на 50%. Контроль темпов обновления количества лейкоцитов и тромбоцитов проводится еженедельно. Если восстановления не происходит, цитостатики необходимо отменить до достижения нормализации клеточного состава крови.

Наличие побочных эффектов циклофосфамида и азатиоприна является условием для изучения эффективности в лечении больных с идеопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) других цитостатических препаратов — циклоспорина А, метотрексата и хлорамбуцила.

Метотрексат успешно используется при некоторых иммунозависимых поражениях легких. Вместе с тем известна потенциальная легочная токсичность препарата при длительном использовании, что существенно уменьшает перспективы его применения при ИФА. Хлорамбуцил, который характеризуется токсическим повреждением желудка, кишечника и костного мозга, может провоцировать возникновение новообразований (в том числе лейкемии). В связи с этим препарат не следует использовать для лечения этой категории больных.

В комплексе с ГКС и цитостатиками рекомендовано использование препаратов, которые содержат омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые в настоящее время применяются в комплексном лечении больных системными заболеваниями соединительной ткани, при хроническом гломерулонефрите, псориатическом артрите. В механизме противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК главное значение придается влиянию на метаболизм арахидоновой кислоты с уменьшением продукции лейкотриенов 4-й серии — активных противовоспалительных факторов. Суточная лечебная доза омега-3 ПНЖК составляет 0,8–1,0 г (2,0 г препарата, который содержит 45% ПНЖК), длительность лечения соответствует длительности основного курса терапии [10].

Профилактика

Профилактика побочных эффектов медикаментозной терапии, в том числе развития лекарственно индуцированных интерстициальных поражений легких, заключается, прежде всего, в предупреждении осложнений, которые угрожают здоровью и даже жизни больного. Принципы профилактики включают такие мероприятия:

- исключение полипрагмазии;
- применение с осторожностью медикаментозных средств, которые присутствуют на фармацевтическом рынке меньше пяти лет, так как еще мало известно о том, насколько они безопасны и как взаимодействуют с другими препаратами;
- своевременное распознавание у каждого больного симптомов, которые возникают в процессе лечения, избегание феномена «каскада назначений»;
- поиск возможностей применения немедикаментозных методов лечения, чтобы максимально защитить больного от чрезмерного количества принимаемых лекарств;

- следует помнить, что лечение не может быть более опасным, чем сама болезнь;
- следует отдавать предпочтение однокомпонентным препаратам, а не комбинированным, побочные эффекты которых значительно более выражены;
- нельзя использовать в лечении больных препараты, срок годности которых закончился, так как химические реакции, происходящие в них при продолжительном хранении, иногда существенно усиливают их токсичность и аллергенность;
- следует избегать «запатентованных и лицензированных» новейших медикаментозных препаратов, которые гарантируют «100-процентный» успех;
- следует придерживаться принципа «опасно лишь то лекарство, которое не назначалось больному»;
- медикаментозные препараты с высоким потенциалом возможных побочных эффектов рекомендуются принимать с «прикрытием» (антибиотики часто назначают вместе с антигистаминными и противогрибковыми препаратами для профилактики аллергии и кандидоза);
- при наличии аллергии на лекарство пациент должен на период лечения отказаться от употребления облигатных аллергенов (кофе, какао, шоколад, мед, орехи, цитрусы, ананасы, бананы, манго, куриные яйца и все блюда, в состав которых они входят, куриное мясо, рыба и морские продукты, консервированные, острые и пряные блюда, копчености, продукты, которые содержат пищевые добавки, красители, эмульгаторы, продукты с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов).

Литература

1. Верткин А.Л., Дазыкина А.В., Турлубеков К.К. Неотложная медицина: аллергия на лекарства // Леч.врач. — 2005. — №3. — С. 61–64.
2. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Мед. информ. Агентство, 2003. — 392 с.
3. Клинические рекомендации + фармакологический справочник/ Под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко. — М.:ГЭОТАР—МЕД, 2004. — 1184 с.
4. Клінічна пульмонологія/ Під ред. І.І. Сахарчука. — К.:Книга плюс, 2000. — 358 с.
5. Кочергин Н.Г., Швецов О.Л. Кожный синдром лекарственной болезни // Тер.арх. — 2005. — Т.77, №1. — С. 80–81.
6. Лусс Л.В. Псевдоаллергия в клинике. // Аллергия и иммунология /Под ред. Порядина Т.В. — М.:1999. — С. 152–166.
7. Макаревич А.Э. Внутренние болезни: Учеб. Пособие. — В 3 т. — Т. 3. — Минск: Выш.шк., 2008. — 338 с.
8. Намазова А.С., Мициевич М.А., Верткин А.Л. Лекарственная аллергия: причины, вызовы скорой помощи, лечение на догоспитальном этапе//Леч. врач. — 2003. — №3. — С. 57–61.
9. Свінціцький А.С. Медикаментозна алергія як актуальна проблема сучасної практичної медицини// Клін.фармація. — 2007. — Т. 11, №3. — С. 12–21.
10. Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Лещенко С.І. та ін., Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: класифікація, діагностика, лікування: Метод. посібник. — К., 2008. — 30 с.
11. Cottin V., Cordier J.-F. Fibrose pulmonaire idiopathique // Presse Med. — 2008. — T. 37, N 11. — P. 1581–1588.
12. Jager L., Merk H. Badania in vitro. W: Alergie lekowe. — Lublin: Czelej, 1997. — S. 176–184.
13. Saczonek A., Zdrodowska-Stefanow. Drug hypersensitivity Syndrom — odczun polekowy zobiawami ukladonymi / Wiadomosci lekarskie. — 2005. — T.LVIII, №5–6. — S. 324–330.
14. Sullivan J., Shear N. The drug hypersensitivity syndrome / Arch. Dermatol. — 2001. — V.137, №6. — P.357–364.
15. Szczeklik A., Nizankowska E., Bochanek G. Safety a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma // Clin. Exper Allergy. — 2004. — V.10, №2. — P. 219–225.



Кобеляцкий Юрий Юрьевич,
д.мед.н., профессор,
зав. кафедрой анестезиологии
и интенсивной терапии
Днепропетровской государственной
медицинской академии,
председатель Украинского
общества лечения боли

*Ю.Ю. Кобеляцкий, Днепропетровская государственная медицинская академия;
Л.В. Ефремова, Областная клиническая больница имени И.И. Мечникова,
г. Днепропетровск*

Обезболивание родов в условиях новой акушерской доктрины

Роды являются самым важным событием в жизни любой семьи. Мало что может сравниться с первым криком младенца и счастьем женщины, ставшей матерью. Однако во время родового акта каждая женщина испытывает одну из самых сильных по интенсивности боль, которая вообще существует. Многие женщины отказываются от повторных родов из-за боязни испытать ее вновь. Поэтому полноценное обезболивание родов — это не только медицинская, но и во многом социальная проблема. С другой стороны, в настоящее время акушерские взгляды претерпели трансформацию в пользу более естественного ведения родов, минимального медикаментозного вмешательства, тесного раннего контакта матери с новорожденным и т.д. Иногда это приводит к крайним взглядам о нецелесообразности обезболивания родов ввиду различных акушерских проблем. Именно вопросам акушерской анальгезии, ее места в структуре оказания акушерского пособия и роли в повышении его безопасности посвящена эта статья.

Анестезиолог в современном акушерстве играет гораздо большую роль, чем просто ведение наркоза при кесаревом сечении и оказание помощи в ближайший послеродовой период. Произошли серьезные изменения в самом подходе к ведению родов, послеродового периода и во многих других аспектах акушерской практики. За последние 10–15 лет значительно большее внимание стало уделяться обезболиванию родов, и анестезиолог при этом играет ключевую роль. Кроме того, постоянно увеличивается количество рожениц с сопутствующей патологией (не только сахарный диабет, но и заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем). Возрастает число так называемых возрастных первородящих. Все эти факторы накладывают возрастающие требования на акушеров-гинекологов, а соответственно — на анестезиологов. Развитие акушерской анестезиологии происходило несколько более медленными темпами, нежели всей анестезиологии в целом, что и понятно — на врача лежит двойная ответственность, потому не всякое новшество принималось и вводилось в практику. В настоящее время произошел целый ряд серьезных сдвигов в анестезиологической практике.

История акушерского обезболивания имеет давние корни. Еще в 1847 году Джеймс Симпсон обезболивал роды

у королевы Виктории с помощью хлороформа, тем самым положив начало акушерской анальгезии. В последующем предлагались самые разные методы обезболивания соответственно имевшимся на тот момент теоретическим воззрениям на происхождение родовой боли. В настоящее время в арсенале борьбы с родовой болью имеется достаточное количество методик, применяемых на разных стадиях родов и обладающих различной степенью эффективности. Среди них можно упомянуть использование ингаляционных и внутривенных анестетиков, наркотических анальгетиков (морфин, стадол, промедол), акупунктуру, транскутанную электронейростимуляцию, а также методы локальной регионарной анальгезии (блокада отдельных нервов, инфльтрационная анестезия и т.д.). На сегодняшний день все эти методы по своей эффективности и безопасности настолько уступают место нейроаксиальным блокам, что имеют скорее историческое значение. Доказано, что именно нейроаксиальная блокада является наиболее эффективным методом устранения родовой боли. Нельзя не сказать и о том факте, что при ведении современных родов достаточно часто требуется применение средств стимуляции родовой деятельности, которые вызывают более интенсивные болевые ощущения во время схваток, чем боль при естественном течении родов.

Физиология родовой боли

Боль в родах представляет собой субъективное ощущение, связанное с расширением шейки матки, растяжением ее нижнего сегмента и ишемией мышечных волокон миометрия.

Боль в 1-й период родов (от начала регулярных схваток до полного открытия шейки матки) является по своей природе висцеральной. Она зарождается в механорецепторах тела и шейки матки при повышении внутриматочного давления более 25–30 мм рт.ст. Импульсы идут к T10–T12 и L1(L2). Боль имеет диффузный, плохо локализованный характер. Анатомическим субстратом проведения импульсов является подчревный нерв и задние ветви субдуральных нервов (табл. 1 и 2).

Боль во 2-й период родов (от полного открытия шейки матки до рождения ребенка) является по своей природе соматической. Она возникает в ответ на растяжение и давление,

Таблица 1. Иннервация родовых путей

Часть родовых путей	Моторная	Сенсорная
Corpus uteri	T5–T10	T11–L1
Cervix uteri	S2–S4	S2–S4
Vagina	–	S2–S4
Vulva + perineum	S2–S4	S2–S4

оказываемое на стенки влагалища подлежащей частью, и достигает максимума при прорезывании головки ребенка и в момент его рождения. Боль по характеру острая локализованная. Импульсы идут от крестцовых сегментов S2–S4 (nervus pudendus) (табл. 1 и 2).

Побочные эффекты родовой боли могут существенно влиять на течение родов, общее состояние женщины и плода, а также на прогноз. Роды — это не только боль, но и стресс, вызванный неустраненной болью. На фоне родового процесса отмечается повышение выработки адренокортикотропного и антидиуретического гормонов (АКТГ и АДГ), гормонов коры надпочечников — эндорфинов, катехоламинов. Повышение уровня адреналина приводит к дискоординации маточных сокращений, норадреналина — к сужению сосудов матки и плаценты.

Нежелательные эффекты родовой боли включают в себя изменения в различных системах организма. Изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены влиянием схваток на внутрисосудистый объем крови и гормональным ответом матери на болевой стресс. Отмечается увеличение венозного возврата к сердцу, нарастание сердечного выброса и артериального давления (АД). Увеличение выделения катехоламинов приводит в периферической вазоконстрикции. Нарушение респираторной функции включает в себя увеличение потребления кислорода, в том числе и вследствие гипервентиляции как реакции на родовую боль. Наряду с этим имеет место гиперметаболизм, сопровождаемый повышением продукции лактата даже при нормальных родах. Родовая боль влияет на состояние пищеварения путем увеличения времени транзита пищи через кишечник, замедления опорожнения желудка, что повышает риск регургитации и аспирации желудочного содержимого. Таким образом, неустраненная родовая боль создает предпосылки для ухудшения состояния рожениц и родильниц и декомпенсации имеющейся у них сопутствующей патологии.

Условия для проведения обезболивания должны учитывать:

- физиологическое и психологическое состояние беременной;
- состояние плода;
- акушерскую ситуацию;

- оснащение учреждения медикаментами и оборудованием, включая мониторное;
- квалификацию анестезиолога и акушера и их контактность:
 - общение,
 - согласованность действий,
 - сотрудничество,
 - вежливость,
 - при необходимости — компромисс.

Для проведения любого метода анальгезии и анестезии в родах необходим мониторинг частоты сокращений сердца плода, пульсоксиметрических данных и АД матери!

Идеальная анальгезия и анестезия в акушерстве:

- обеспечивает эффективное устранение боли у каждой роженицы;
- в незначительной степени вмешивается в нормальные механизмы и развитие родового процесса;
- не представляет неоправданного риска для матери;
- не вызывает депрессию плода или новорожденного;
- позволяет раннее взаимодействие между матерью и ее новорожденным (раннее прикладывание к груди);
- создает благоприятные условия для необходимого варианта родоразрешения.

Для оценки эффективности обезболивания родов используют критерии Н.Н. Расстригина и Б.В. Шнайдер (1974–1975), представленные в таблице 3.

Блокады родовой боли

«Маточный» компонент родовой боли устраняется:

- парацервикальной блокадой,
- сегментарной поясничной эпидуральной блокадой.

«Влагалищный» и «промежностный» компоненты родовой боли устраняются:

- пудендальной блокадой,
- низкой спинальной блокадой (S1–S5),
- сакральной эпидуральной блокадой (S1–S5).

Вся родовая боль полностью устраняется:

- сочетанием нескольких блокад,
- эпидуральной или субарахноидальной блокадой с T12 до S5.

Факторы, влияющие на выраженность болевых ощущений в родах:

- интенсивность и длительность схваток,
- степень и скорость раскрытия шейки матки,
- растяжение перинеальных тканей,
- возраст, предыдущие роды, общее состояние женщины,

Таблица 2. Родовая боль (Crowford, 1984)

Место возникновения	Характер стимула	Болевые проводники	Локализация
Матка	Схватка — ишемия + острое натяжение	Симпатические корешки T11, T12 распространение T10–L1	Отражается на зону распространения передних ветвей соматических корешков, верхнюю часть стенки живота спереди и вниз до паха, внутреннюю зону верхней части бедер
Околomаточные ткани, главным образом задние	Давление — во время схваток или постоянное, обычно связано с неправильным положением плода или необычной формой крестца	Соматические корешки пояснично-крестцового сплетения	Типичная, распространяется на нижнюю и среднюю части спины, а также на заднюю поверхность бедер
Нижний отдел родовых путей	Растяжение влагалища и промежности во 2-й период родов	Соматические корешки S2–S4	Точно на месте возникновения стимула (т.е. неотраженная боль)
Мочевой пузырь	Перерастяжение — боль может быть постоянной или только во время схваток	Симпатические (T11–L2) через подчревное сплетение, парасимпатические волокна S2–S4	Обычно только над лобком, реже боль отражается на зону распространения соматических крестцовых нервов
Миометрий и висцеральная брюшина матки	Отслойка плаценты, расхождение рубца	T10–L1	Точно над местом повреждения

Таблица 3. Оценка эффективности обезболивания родов (Расстригин Н.Н., Шнайдер Б.В., 1974–1975)

Клинические признаки во время схватки	Эффективность обезболивания, баллы		
	2	1	0
Болевые ощущения	Отсутствуют или легко переносимые	Кратковременные, слабо выраженные ощущения боли на высоте схватки	Боль на протяжении всей схватки
Двигательное возбуждение	Отсутствует или мало выражено	Контролируемые движения	Некоординированные движения, чрезмерно выраженное беспокойство
Психозомоциональное напряжение	Отсутствует или мало выражено	Временный страх, угнетение психики	Страх, плаксивость, резкое возбуждение, сменяемое угнетением
Учащение дыхания и его ритм	Не отмечается, ритм правильный	Кратковременное учащение, не более 10 дыхательных циклов в 1 минуту, ритм правильный	Нарушение ритма, учащение более 10 дыхательных циклов в 1 минуту
Повышение АД, изменение частоты пульса	Повышение АД не более 10 мм рт.ст., изменение частоты пульса не более чем на 10–15 ударов в 1 минуту	Повышение АД не более 20 мм рт.ст., изменение частоты пульса на 20–25 ударов в 1 минуту	Повышение АД более 20 мм рт.ст., изменение частоты пульса на 30 и более ударов в 1 минуту

• относительное соответствие размеров плода размерам родового канала.

Кардинальные факторы безопасности анестезии во время родов (Bassett, 1984):

- гидратация и обеспечение энергетическими субстратами,
- предотвращение аортокавальной компрессии,
- обеспечение оксигенации плода,
- предотвращение осложнений в связи с применением местных анестетиков.

Факторы для поддержания оксигенации плода (Bassett, 1984):

- абсолютное избегание положения на спине,
- предотвращение гипотензии, вызванное блокадой,
- избегание чрезмерной гипервентиляции,
- оксигенотерапия женщины по показаниям,
- модуляция стрессовой реакции на боль.

Регионарное обезболивание в настоящее время является наиболее совершенным видом обезболивания родов, который должен быть использован при отсутствии противопоказаний и при согласии женщин у всех рожениц.

Необходимо соблюдать принцип: «Если женщина хочет получить регионарное обезболивание — она должна его получить!»

В настоящее время методом выбора для обезболивания родов является регионарная анальгезия.

Среди всего многообразия заслуживают внимания лишь такие виды нейроаксиальной анестезии и анальгезии: продленная эпидуральная (ПЭА) и комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия (КСЭА).

Эпидуральная анальгезия

Залог успеха — своевременное проведение эпидуральной анальгезии. Она должна выполняться при установившейся родовой деятельности и открытии шейки матки на 5–6 см у первородящих и 3–4 см — у повторнородящих женщин. Применение этой техники может замедлить процесс родов и потребовать применения окситоцина.

Предпочтительно применение маркаина (бупивакаина гидрохлорида) в низких концентрациях (0,0625–0,25%). Лидокаин обладает нейротоксичностью и особенно при субарахноидальном введении может вызывать синдром «конского хвоста» и транзитного раздражения поясничных корешков (табл. 4 и 5).

Противопоказания к эпидуральной анальгезии в родах

Абсолютные:

- отказ пациентки;
- отсутствие квалифицированного медицинского персонала и оборудования для круглосуточного наблюдения — как во время родов, так и в послеродовой период, а также реанимационного оборудования;
- инфекционное воспаление в месте пункции, а также септицемия;
- коагулопатия (тромбоциты <50 тыс.);
- гиповолемия и продолжающееся кровотечение.

Относительные:

- анатомические аномалии;
- расщепление дужек позвонков или миеломенингоцеле, если spina bifida располагается далеко от поясничной области;
- выраженный кифосколиоз (возможен каудальный доступ);
- врожденные пороки развития сосудистой системы позвоночника;
- анатомические или технические трудности (ожирение, искривление позвоночника);
- отсутствие сознания или неменяемость пациента;
- неврологические заболевания, рассеянный склероз;
- заболевания сердца при отсутствии полноценного гемодинамического мониторинга.

Следует сказать, что все относительные противопоказания не являются догмой. Так, при многих ситуациях, связанных с неврологической патологией, некоторые авторы считают данные методы показанными, а технические проблемы уменьшаются по мере приобретения опыта, как и количество противопоказаний вообще.

Преимущества эпидуральной анестезии и анальгезии

Не вызывает депрессию плода.

Снижает секрецию эндогенных катехоламинов и улучшает маточно-плацентарную перфузию.

Уменьшает гипервентиляцию, которая возникает при болезненных маточных сокращениях и сводит к минимуму вызываемое алкалозом снижение маточно-плацентарной перфузии.

Женщина в сознании и активно участвует в процессе родов.

Эпидуральная блокада может быть использована для операции кесарева сечения.

В сравнении с общей анестезией — значительно меньше риск легочной аспирации.

Рекомендации по проведению регионарной анестезии и аналгезии в акушерской практике *

1. Регионарная анестезия должна начинаться и поддерживаться только при наличии оборудования и медикаментов для реанимационных мероприятий.
2. Регионарная анестезия должна начинаться врачом с соответствующей подготовкой и проводиться непосредственно им либо под его контролем.
3. Регионарная анестезия не должна проводиться до тех пор, пока: а) пациентка не осмотрена квалифицированным персоналом, б) состояние матери и плода, динамика родового процесса не оценены врачом-акушером, который может оказать помощь в процессе родов и контролировать любое акушерское осложнение.
4. Внутривенная инфузия должна начинаться перед началом регионарной анестезии и продолжаться на протяжении ее выполнения.
5. Регионарная анестезия и аналгезия родов требуют мониторингирования и регистрации витальных функций роженицы и частоты сердцебиений плода. По показаниям необходимо использовать дополнительный мониторинг с учетом состояния роженицы и плода. Когда расширенная регионарная блокада проводится при осложненных вагинальных родах, необходимо использовать стандарты базового анестезиологического мониторинга.
6. Проведение регионарной анестезии при кесаревом сечении требует соблюдения стандарта базового мониторинга и наличия анестезиолога, специально подготовленного для работы в акушерстве.
7. Необходимо наличие квалифицированного персонала, ответственного за реанимацию новорожденного.
8. Ответственный врач должен быть готов во время проведения регионарной анестезии к лечению анестезиологических осложнений.
9. Все пациенты после проведения регионарной анестезии (кесарева сечения или расширенной регионарной блокады) должны оставаться под наблюдением с использованием стандартов послеоперационного ведения больных.
10. Должны быть разработаны алгоритмы оказания помощи в учреждении для лечения осложнений, также необходимо обеспечение учреждения оборудованием, необходимым для проведения сердечно-легочной реанимации.

Важным является тот факт, что при оценке риска регионарной аналгезии в родах анестезиолог должен быть гибким в принятии своего решения и руководствоваться скорее особенностями конкретной пациентки и ее желаниями, чем просто следовать общим централизованным рекомендациям (Bethune L. и соавт., 2004)

Критерии для начала проведения ЭПА:

- отсутствие дистресса плода;
- установившаяся родовая деятельность;
- открытие шейки матки не менее 5 см для первородящих женщин и 4 см — для повторнородящих;
- прорезывание головки плода;
- мониторинг АД, пульса, температуры тела женщины.

Наш опыт проведения эпидуральной анестезии в акушерской практике с 1998 г. составляет более 2000 аналгезий. Для оценки эффектов данного метода после получения информированного письменного согласия было проведено обследование 672 первородящих женщин, которые по виду

Таблица 4. Местные анестетики для эпидуральной аналгезии в родах: фракционное введение и постоянная инфузия

Местный анестетик	Фракционное введение	Постоянная инфузия
Маркаин	5–10 мл 0,125–0,375% раствора каждые 60–120 мин	0,0625–0,25% раствор 8–15 мл/ч
Лидокаин	5–10 мл 0,75–1,5% раствора каждые 60–90 мин	0,5–1,0% раствор 8–15 мл/ч
Наропин (ропивакаин)	10–15 мл 0,2% раствора каждые 30–40 мин	0,2% раствор 6–15 мл/ч

Таблица 5. Эпидуральная аналгезия в родах наркотическими аналгетиками и агонист-антагонистами

Препарат	Доза	Время наступления эффекта, мин	Продолжительность обезболивания, ч
Морфин	3–5 мг	30–60	4–12
Фентанил	50–100 мкг	5–10	1–2
Стадол	2–4 мг	10–15	6–8

обезболивания были разделены на 3 группы: 1-я — фракционное эпидуральное введение 0,125% раствора маркаина (бупивакаина гидрохлорида, Astra Zeneca, Швеция), 2-я — эпидуральное введение 0,5% лидокаина, 3-я — спонтанные роды без обезболивания. Группы не отличались по возрасту, росту и массе тела женщин, сроку беременности, степени открытия шейки матки на момент начала обезболивания (табл. 6).

Эпидуральная аналгезия начиналась при установившейся родовой деятельности и открытии шейки матки не менее 4 см и не более 5 см (рекомендации Американской ассоциации акушерской анестезии) в положении больной сидя. Идентификация эпидурального пространства осуществлялась по тесту утраты сопротивления с последующим введением катетера на глубину не более 3 см. Добавление наркотического аналгетика (фентанила) в дозе до 100 мкг дробно предпринималось при недостаточной эффективности устранения боли только местным анестетиком.

Для оценки эффективности обезболивания использовали следующие показатели: время после введения анестетика до первой безболезненной схватки (мин), эффективность первой дозы местного анестетика (мин), количество дополнительных доз местного анестетика, время до полного раскрытия шейки матки (мин), интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до введения обезболивающего препарата в 1-й и 2-й период родов (мм), длительность периодов родов (мин), оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (баллы), АД (мм рт.ст.) и пульс (ударов в 1 мин) до и после аналгезии, количество фентанила, введенного беременным эпидурально за время обезболивания (мкг). Учитывалось введение окситоцина во время каждого периода родов. Среди побочных эффектов учитывались: болезненность в месте пункции, возникновение головной боли, частота случаев кесарева сечения, двигательный блок, седация, тошнота.

Таблица 6. Характеристика групп исследования

Показатель	Маркаин (n = 222)	Лидокаин (n = 220)	Контроль (n = 230)
Возраст, годы	23,7 ± 1,0	24,8 ± 1,2	24,3 ± 0,7
Рост, см	165,1 ± 1,8	165,8 ± 1,6	165,8 ± 0,8
Масса тела, кг	71,3 ± 2,4	76,04 ± 3,3	72,4 ± 1,9
Срок беременности, недели	39,2 ± 0,2	39,3 ± 0,2	39,2 ± 0,4
Открытие шейки матки, см	4,5 ± 0,2	—	4,0 ± 0,2

* Одобрены собранием делегатов Американской ассоциации анестезиологов (ААА) 12 октября 1988 года с последним изменением 30 октября 1991 года.



НОВОЕ КАЧЕСТВО АНЕСТЕЗИИ И АНАЛГЕЗИИ



✓ **Улучшенный
профиль
безопасности^{1,2}**

✓ **Возможность
дифференцированного
блока: сенсорного и
моторного³**

✓ **Управляемость
и предсказуемость
эффекта²**

✓ **Ранняя активизация
пациента⁴**

1. Groban L. Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management, 2001; 5(2):48-55.

2. Wang D.R. et al. Expert opin Pharmacoter 2001; 2 (12):2051-2063. 3. Stienstra R. Acta Anaesthesiologica Belgica, 2003; 54(2):141-8.

4. Brodner G. Anesthesia and Analgesia, 1999; 88(1):128-33.

Краткая информация о применении препарата НАРОПИН (ропивакаин)

Фармакологические свойства: Ропивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Ропивакаин обладает анестезирующим и анальгезирующим эффектами. **Показания.** Анестезия при хирургических вмешательствах; купирование острой боли у взрослых и детей. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ропивакаину или к любому из ингредиентов. Гиперчувствительность к местным анестетикам амидного ряда. Общие противопоказания для местного применения. Не применяется для в/в регионарной анестезии и парацервикальной анестезии в акушерстве. Способ применения и дозы. Для эпидурального применения. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Побочные реакции. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Наиболее частые – тошнота, гипотензия; частые – повышение температуры тела, озноб, боль в спине, брадикардия, тахикардия, парестезия, головокружение, рвота, задержка мочеиспускания. **Особенности применения.** См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Следует быть осторожным при одновременном использовании с лекарственными препаратами, подобными по структуре местным анестетикам, например, антиаритмическими препаратами класса IB, поскольку их токсические эффекты аддитивны.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска. По рецепту. **Упаковка.** По 10 мл (7,5 мг/мл и 10 мг/мл) или 20 мл (2 мг/мл) в ампуле, № 5; 100 мл (2 мг/мл) в контейнере, № 5.

Производитель. АстраЗенека АБ, Швеция или АстраЗенека Пти Лтд, Австралия.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/9670/01/01; UA/9384/01/01; UA/9670/01/02; UA/9670/01/03.

Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 13.05.2009 г.

Текст подготовлен: апрель 2009 года. Наропин – торговая марка компании АстраЗенека © AstraZeneca 2009

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине:
04080, Киев, ул. В. Хвойки, 15/15. Тел.: (044) 391 52 82, факс: (044) 391 52 81

AstraZeneca

PNAR0009UA062009

В результате работы нами установлено, что спонтанные роды без обезболивания характеризовались высокой интенсивностью болевых ощущений, что составляло в 1-й период родов по ВАШ — 53 мм, 2-й период сопровождался нарастанием болевых ощущений до 68 мм. Совершенно иная картина выявлена при эпидуральной анальгезии родов. Так, в группе лидокаина при исходном уровне боли 68 мм в 1-й период (по ВАШ) после обезболивания этот показатель снижался до 25 мм, а во 2-й период — до 18 мм. При использовании маркаина показатели составляли соответственно: 76, 16, 13 мм и достоверно отличались как от контрольной группы на соответствующих этапах родов ($p < 0,001$), так и между собой ($p < 0,05$). Ни одна женщина не потребовала введения дополнительного количества местного анестетика во время потужного периода, что свидетельствовало об адекватном устранении боли. Все хирургические манипуляции, выполненные в потужный, последовый и послеродовой периоды (эпизиотомия, ручное отделение последа, инструментальная ревизия полости матки, ушивание разрывов промежности и шейки матки) проводились без дополнительного обезболивания в условиях той же регионарной анальгезии. Время до первой безболезненной схватки в группе маркаина было на 6 мин меньше, чем в группе лидокаина (13,7 и 19,7 мин соответственно, $p < 0,05$). Показатели эффективности обезболивания и их влияние на динамику родового акта представлены в таблице 7.

Маркаин более чем на 2 часа сокращал длительность 1-го периода родов, в то время как лидокаин даже удлинял его в сравнении со спонтанными родами без обезболивания. Время от первого введения местного анестетика до полного открытия шейки матки в группе маркаина было меньше на 72 минуты ($p < 0,05$). В некоторых случаях при ригидной шейке матки время от первого введения местного анестетика до полного открытия шейки составляло около 60 минут и реально влияло на динамику родового акта. Состояние новорожденных достоверно не отличалось между группами. Следует отметить, что при затяжных родах и сложной акушерской ситуации в большинстве случаев частота сердцебиений плода оставалась стабильной, несмотря на явную клиническую внутриутробную гипоксию. Среди имевших место побочных

явлений отмечались случаи гипертермии «на игле», которые разрешались спонтанно и не требовали медикаментозной коррекции. Это осложнение описано и не связано с возникновением септических осложнений. В трех случаях имел место односторонний синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм), связанный с высоким развитием одностороннего симпатического блока в положении роженицы на боку после введения препарата.

В течение длительного времени, начиная с 1990-х годов, когда эпидуральное обезболивание широко вошло в практику, обсуждается вопрос о влиянии эпидуральной анальгезии на частоту кесаревых сечений и наложения акушерских щипцов. Однако истинная причина таких осложнений при эпидуральном обезболивании связана с введением концентрированных растворов местных анестетиков и наступлением двигательного блока. Особенно это относится к лидокаину. Мы наблюдали женщину с утратой опорной функции нижних конечностей при введении даже низкоконтрированного раствора лидокаина. Кроме того, у лидокаина существует другая особенность: отсутствие возможности получения дифференцированного блока и отсутствие дозозависимого эффекта. Введение разбавленного раствора местного анестетика с опиатами или без них меньше влияет на длительность родов и неправильное положение плода, чем использование более концентрированных растворов местных анестетиков (Vertommen J.D. и соавт., 1991; Russell R. и соавт., 1996; Soddart A.P. и соавт., 1994). С другой стороны, использование непрерывного эпидурального введения препаратов сопровождается более стабильным уровнем анальгезии, но может стать причиной увеличения частоты наложения акушерских щипцов (при концентрации бупивакаина более 0,0625%) в сравнении с прерывистым ведением того же самого раствора (Chestnut D.H. и соавт., 1990; Chestnut D.H., 1991). Следует отметить, что при использовании лидокаина имело место развитие двигательного блока даже при концентрации местного анестетика 0,5%. Препарат нередко действует по принципу «все или ничего».

Существует много исследований по изучению влияния эпидуральной анальгезии на продолжительность 1-го и 2-го периодов родов. Окситоцин применяется чаще у женщин, получающих эпидуральную анальгезию по сравнению с другими видами обезболивания (Saunders N. и соавт., 1989). Нами (в отличие от многих авторов) не выявлено влияния местных анестетиков на 2-й период родов. В нашем исследовании был один случай наложения акушерских выходных щипцов при обезболивании лидокаином. Хорошо известны нейротоксичные свойства лидокаина, которые проявляются в синдромах «конского хвоста» и «транзиторной радикулярной ишемии», что приводит к преходящим или стойким неврологическим нарушениям в послеродовой период.

В качестве единственного фактора проведение эпидуральной анальгезии не повышает риск оперативного родоразрешения путем кесарева сечения (Honet J.E. и соавт., 1992). Большинство практикующих врачей и многие исследователи полагают, что использование низкоконтрированных растворов бупивакаина (меньше 0,0625%) менее вероятно приведет к необходимости оперативного родоразрешения, чем введение более концентрированных растворов. Наиболее важными факторами, определяющими показания к кесареву сечению, являются не метод обезболивания родов, а акушерская ситуация

Таблица 7. Показатели эффективности обезболивания и динамики родового акта ($M \pm m$)

Показатель	Маркаин (n = 222)	Лидокаин (n = 220)	Контроль (n = 230)
Время до первой безболезненной схватки, мин	13,68 ± 0,83#	19,71 ± 1,53	—
Эффект первой дозы, мин	52,11 ± 3,32	58,41 ± 3,42	—
Количество дополнительных доз	2,77 ± 0,37	4,79 ± 0,39	—
Фентанил, мкг	76,39 ± 11,69	92,94 ± 6,8	—
Длительность 1-го периода, мин	453,81 ± 40,29*#	610,65 ± 93,93*	591,67 ± 50,01
Длительность 2-го периода, мин	25,71 ± 2,05	25,62 ± 1,75	28,79 ± 1,36
Время до полного открытия шейки матки, мин	167,94 ± 34,47#	190,00 ± 43,34	—
Апгар 1-я минута, баллы	6,30 ± 0,35	6,83 ± 0,44	6,17 ± 0,23
Апгар 5-я минута, баллы	8,17 ± 0,23	7,68 ± 0,25	7,48 ± 0,17

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; # — $p < 0,05$ в сравнении с группой лидокаина.

и показания со стороны матери и плода: перенесенное кесарево сечение в прошлом, возраст матери более 35 лет, ожирение матери, перенесенная беременность, преэклампсия, депрессия плода.

Таким образом, эпидуральное обезболивание родов является методом выбора, особенно в сложной акушерской ситуации, что повышает комфорт и безопасность для женщины и снижает риск для плода. Предпочтительным для проведения акушерской аналгезии является применение маркаина (бупивакаина гидрохлорида) в связи с возможностью получения дифференцированного блока, чего невозможно достичь при использовании лидокаина.

Основные преимущества ЭА с точки зрения акушера

1. Обеспечивает отличный обезболивающий эффект.
2. Позволяет роженице ходить и активно участвовать в процессе родов.
3. При возникновении показаний к кесареву сечению метод позволяет пролонгировать обезболивание для проведения оперативного родоразрешения.
4. Показана при дискоординированных маточных сокращениях при затяжном 1-м периоде родов.
5. Способствует раскрытию шейки матки при ее ригидности.
6. Позволяет провести родоразрешение консервативным путем при тяжелых формах ОПГ-гестозов, сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой и легочной патологии, а также сахарном диабете.
7. Уменьшает частоту и тяжесть разрывов промежности.

Наиболее часто для эпидуральной аналгезии в родах используют бупивакаин, который применяется либо с фентанилом, либо без него. Общая тенденция в акушерской анестезиологии — применять как можно меньшую концентрацию местного анестетика с целью минимизации моторного блока, но с сохранением эффективной аналгезии. Поэтому как в качестве монопрепарата бупивакаин для обезболивания родов используется в концентрации 0,25–0,375%, а в комбинации с фентанилом — 0,125% с добавлением 2 мкг/мл фентанила, разовая доза — 6–10 мл раствора.

Более новое направление в обезболивании родов — применение длительной инфузии бупивакаина с фентанилом. Обычно это 0,125% раствор бупивакаина с фентанилом, скорость инфузии — 5–15 мл/час. В последнее время появились модификации эпидуральной анестезии в родах: эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом (РСА — patient controlled analgesia), и комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия. В первом случае эпидуральный катетер соединяется со специальным устройством, которое при нажатии кнопки вводит больному заранее запрограммированную дозу препарата (в данном случае — это 2–5 мл 0,25% раствора бупивакаина). Такой вид обезболивания позволяет пациенту контролировать свои болевые ощущения и по предварительным данным является более эффективным, чем простая эпидуральная аналгезия.

Последние годы ознаменовались постепенным смещением акцентов с ПЭА к КСЭА. *Чем же нас не устраивает ПЭА:*

- отсроченное наступление аналгезии;
- потенциально возможные токсические реакции местных анестетиков, особенно при непреднамеренной и нераспознанной субарахноидальной пункции; опасность развития тотального спинального блока при большом объеме вводимого местного анестетика;
- возможное замедление прогресса в родах;

- гипотензия — общий недостаток эпидуральной анестезии, может вызвать маточно-плацентарную недостаточность;
- миграции катетера в венозные эпидуральные сплетения;
- потенциально возможное образование эпидуральной гематомы или абсцесса.

Комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия

КСЭА — последнее достижение в сфере акушерской анестезиологии. Основная проблема, связанная с эпидуральной аналгезией, — необходимо определенное время для наступления эффекта. Обычно это занимает от 5 до 15 минут. При применении комбинированного метода после идентификации эпидурального пространства специальной иглой Туохи производится спинальная инъекция небольшого (в случае бупивакаина — до 1 мл 0,25–0,5% раствора) объема местного анестетика либо прямо через иглу, либо через ее боковой канал. Это позволяет достичь практически мгновенной аналгезии с минимальным моторным блоком. После этого вводится эпидуральный катетер и аналгезия продолжается в обычном режиме.

КСЭА имеет определенные преимущества в сравнении со стандартной ЭА. Комбинация спинального введения опиатов и продленной ЭА предположительно обеспечивает преимущества в сравнении с обеими техниками, применяемыми в отдельности, а именно — быстрое установление аналгезии с минимальной дозой вводимого препарата, в последующем — ЭА обеспечивает гибкость обезболивания. Вначале при этой технике интратекально вводили только опиаты. Введение фентанила субарахноидально обеспечивает полное обезболивание у 90% женщин при начале обезболивания в 1-й период родов. При почти полном открытии шейки матки уровень неудач повышается до 25–30%. Местные анестетики и α_2 -агонисты (клофелин) можно комбинировать для спинальной анестезии. Бупивакаина гидрохлорид в дозе 25 мг продлевает время аналгезии до 30 мин и снижает уровень неудач в поздний период родов. Адреналин в дозе 200 мкг дополнительно продлевает аналгезию на 30 мин, как и 50 мкг клофелина. Из-за контаминации и ошибок при смешивании многих препаратов и побочных эффектов (мышечные спазмы и частое развитие моторного блока при введении адреналина, седация и гипотензия, связанные с введением клофелина) спинальное введение адреналина и клофелина в большинстве центров рутинно не используется. Спинальное введение опиатов связано с высокой частотой появления кожного зуда (>80%) и трех основных побочных эффектов — гипотензии (20%), брадикардии плода (5%) и депрессии дыхания у матери (0,1%).

Наиболее существенные преимущества КСЭА над ПЭА

1. Более быстрое развитие эффекта.
2. КСЭА более надежна — действительно, трудно получить односторонний эффект после спинальной инъекции. Уровень неудач в опытных руках минимален (<5%).
3. КСЭА эффективна в поздней стадии при быстропрогрессирующих родах.
4. КСЭА вызывает минимальный двигательный блок и позволяет ходить на ранней стадии родов.

КСЭА может быть особенно показана, когда необходимо достичь быстрого обезболивания (поздняя фаза, стремительные роды) или с минимальным двигательным блоком (мобильность во время родов).

Исходы родов с современных позиций

Наиболее важной проблемой при обезболивании родов остается риск кесарева сечения. Раньше с учетом рекомендаций ASA по акушерскому обезболиванию считалось, что открытие шейки матки должно быть не менее 4 см для начала нейроаксиальной блокады. Так ли это? Существуют исследования (Wong, 1995), в которых регионарная анестезия проводилась при открытии шейки матки менее 4 см. В последнее время Американская ассоциация акушеров и гинекологов также высказала мнение о том, что рациональнее не просто ждать открытия 4 см для начала проведения нейроаксиальной анестезии, а рассматривать обезбоживание в контексте конкретной акушерской ситуации. Последние работы Bakhamees H., Hegazy E. (2007) в очередной раз показали отсутствие повышения риска кесарева сечения при использовании в родах регионарной анальгезии. Критичным является наблюдение за родильницей после регионарной анальгезии в условиях отделения интенсивной терапии не менее 8 часов и извлечение эпидурального катетера перед переводом в акушерское отделение. Нередко для устранения ортостатических реакций требуется дополнительная инфузия кристаллоидов в объеме 800–1600 мл.

Чем же нас привлекает КСЭА:

- мгновенное наступление анальгезии;
- низкая вероятность токсических реакций местных анестетиков (малый объем анестетика);
- надежность анальгезии;
- практически не влияет на течение родов;
- отсутствие гемодинамических реакций в связи с низкой концентрацией местного анестетика;
- эпидуральный катетер позволяет продлить анальгезию на любой период времени.

Среди сравнительных исследований обращает на себя внимание работа Choi D.H. и соавторов (2000), в которой сравнивали КСЭА (1,5–1,6 мл 0,5% бупивакаина, 10 мл 0,25% бупивакаина через 10 мин) и ЭА (20–25 мл лидокаина + 0,1 мл 0,1% адреналина + 100 мкг фентанила + 1,5 мл 8,4% соды). Преимущества каждой методики представлены в таблице 8.

В таблице 9 приведены также сравнительные режимы акушерской анальгезии консервативных родов.

Доказательная база использования КСЭА для обезбоживания спонтанных родов представлена достаточно обширно. Показано, что доза фентанила больше 25 мкг для субарахноидального введения не имеет преимуществ ни в отношении качества, ни в отношении длительности анальгезии (Celeski D.C. и соавт., 1999). Добавление клонидина при КСЭА пролонгирует время анальгезии, но повышает вероятность гипотензии и увеличивает частоту нарушений сердечного ритма у плода (Belhadj Amor M., 2007). Некоторые авторы считают, что преимуществ КСЭА над ЭА не существует: при первой быстрее удастся достичь установления блока, при второй — меньше случаев кожного зуда. Различий в способности ходить, исходе акушерского пособия и исходе для ребенка не наблюдается. Невозможно также сделать однозначного заключения о частоте развития редких осложнений, таких как травма нерва и менингит (Simmons S.W., 2003).

В настоящее время появилась еще одна проблема, о которой много говорят. Это развитие транзиторных ишемических синдромов при проведении спинальной анестезии с применением лидокаина. Препарат, использовавшийся в анестезиологии и хирургии в течение 60 лет, к сожалению,

Таблица 8. Преимущества и недостатки спинальной и эпидуральной анестезии

Эпидуральная анестезия	Спинальная анестезия
Технически сложнее	Технически проще
Время для подготовки больше	Время подготовки меньше
Больше расход препарата	Идентификация надежнее
Есть неудачи	Более экономична
Лучше для матери	Лучше для плода
Меньше расход инфузионных сред	Больше расход инфузионных сред
	Постпункционная головная боль

Таблица 9. Режимы акушерской анальгезии консервативных родов (Букин В.Е., 2006)

Метод анальгезии	Анальгетик	Адьювант
Системная	Стадол 2–5 мг Кетамин 0,25–0,3 мг/кг в 1 час	Клофелин 1–2 мкг/кг в 1 час Клофелин 1–2 мкг/кг в 1 час
ЭА	Бупивакаин 0,0625–0,125% 10–15 мл	Фентанил 5 мкг/мл Стадол 0,05 мг/мл
КСЭА	Субарахноидально — бупивакаин 0,0625% 1–1,5 мл	Фентанил 20 мкг Стадол 10–20 мкг
	Эпидурально — бупивакаин 0,0625% 10–15 мл	Фентанил 5 мкг/мл Стадол 0,05 мг/мл

в настоящее время представляет значительную угрозу при его применении. Показано, что при спинальном введении лидокаина транзиторные неврологические симптомы (ТНС) развиваются в 7 раз чаще в сравнении с бупивакаином. Эти ТНС, как правило, исчезают в течение 10 дней, не оставляя каких-либо неврологических изменений. Однако для акушерской практики ТНС недопустимы, поэтому настало время полностью отказаться от лидокаина, особенно при проведении спинальной анальгезии и анестезии в акушерской практике.

Выводы

1. Регионарная анальгезия является методом выбора при обезболивании родов.
2. Комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия превосходит продленную эпидуральную анальгезию в отношении скорости наступления анальгетического эффекта и его глубины.
3. Для обезбоживания родов предпочтение следует отдавать маркаину (бупивакаина гидрохлориду), учитывая возможность варьировать его концентрацию для активного участия женщины в процессе родов.
4. Наличие необходимого оборудования и мониторинг состояния роженицы и плода позволяют обеспечить должную безопасность используемого метода.

Таким образом, в настоящее время альтернативы нейроаксиальным методам по эффективности обезбоживания родов не существует. Вопрос может стоять так: какой из методов — ЭА или КСЭА — следует предпочесть в каждом конкретном случае? Мы не видим противоречий между новой акушерской доктриной и использованием нейроаксиальных методов обезбоживания, так как считаем, что именно в условиях полноценного обезбоживания будут обеспечены в полной мере комфорт женщины, безопасность плода, безопасность родов и, при необходимости, проведение кесарева сечения. Обезбоживание родов — это не модное течение, а насущная необходимость, потребность в которой будет возрастать по мере понимания ее действительных преимуществ.

Список литературы находится в редакции.



Ю.Б. Белоусов, А.Н. Грацианская,
Российский государственный медицинский университет, Москва

Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис)

В данной статье представлены сведения о месте и роли нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в современной клинической практике. Приведена классификация НПВС на основании механизма действия. В настоящее время одним из наиболее «успешных» НПВС считается мелоксикам (мовалис) — представитель преимущественно селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. В статье изложены результаты многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности клинического применения и безопасности мелоксикама. В России зарегистрированными показаниями к назначению мелоксикама являются: ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) и другие воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом.

Введение

Более 110 лет прошло с тех пор, как немецкий химик F. Hoffman (1897) сообщил об удачном синтезе стабильной формы ацетилсалициловой кислоты, пригодной для лекарственного использования [1]. Этот первый нестероидный противовоспалительный препарат получил название «аспирин» и с 1899 г. стал применяться в клинической практике. С тех пор синтезировано множество соединений разной химической природы, способных подавлять симптомы и признаки воспаления, в том числе боль, поскольку снижение интенсивности воспалительного процесса приводит к уменьшению болезненных ощущений. Кроме того, НПВС оказывают жаропонижающее действие, которое обусловлено расширением поверхностных сосудов кожи и усилением теплоотдачи. Сегодня НПВС незаменимы для подавления воспаления, боли и лихорадки, а по уровню потребления относятся к наиболее популярным лекарствам в мире. НПВС находят широкое применение при лечении воспалительных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Многие НПВС входят в списки безрецептурного отпуска в аптеках, т.е. легкодоступны для населения. Ежегодно только в США продается около 30 млрд таблеток НПВС [2]. По прогнозам, это количество будет возрастать по мере общего старения населения развитых стран и, соответственно, увеличения распространенности заболеваний, требующих применения НПВС. В первую очередь, это ревматические поражения мягких тканей и воспалительно-

дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата — патология, которая часто приводит к длительной потере трудоспособности и инвалидности.

Механизмы действия НПВС

В начале 1970-х годов английский фармаколог J.R. Vane показал, что фармакологическое действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента синтеза простагландинов и, должно быть, самой частой лекарственной мишени в истории человечества [3]. За открытие циклооксигеназы 11 лет спустя J.R. Vane был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины («За открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ», 1982) [4].

Несмотря на то, что уже к 1949 г. продажи ацетилсалициловой кислоты побили все мыслимые рекорды, прошло почти 40 лет с начала ее использования, прежде чем A.H. Douthwaite и G. Lintott показали (и подтвердили с помощью эндоскопии), что ацетилсалициловая кислота может быть причиной повреждений слизистой оболочки желудка, в том числе язвенных [5]. Эти наблюдения получили многократное подтверждение со стороны других исследователей [6–8].

Как выяснилось позже, ЦОГ имеет разновидности, одна из которых в большей степени отвечает за синтез простагландинов (ПГ) — медиаторов воспаления, а другая — за синтез защитных ПГ в слизистой оболочке желудка. В 1992 г. были выделены изоформы циклооксигеназы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [9]. Выяснилось, что ЦОГ-1 (условно «хорошая») является физиологическим ферментом, постоянно присутствующим во многих тканях (тромбоцитах, сосудистой эндотелии, слизистой оболочке желудка, почечных канальцах). Синтез ЦОГ-1 сравнительно мало (в 2–4 раза) повышается при воспалении. Образующиеся с участием ЦОГ-1 ПГ выполняют защитные функции в слизистой оболочке желудка, эндотелии, регулируют кровоток в почках [10].

С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли ПГ связаны побочные эффекты НПВС, прежде всего — со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Они обусловлены устранением гастропротекторной функции ПГ E2, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки ЖКТ, ухудшением

микроциркуляции в ней. Именно влияние НПВС на ЦОГ-1 приводит к эрозивно-язвенному повреждению слизистой оболочки ЖКТ более чем у 30% пациентов. В механизме кровотечений, вызванных НПВС, играет роль снижение количества тромбоцитов и их агрегационной способности (вследствие подавления синтеза тромбоксана). Развитие артериальной гипертензии и периферических отеков объясняется нарушениями почечного кровотока и функции почечного эпителия. Возможно и прямое нефротоксическое действие, приводящее к развитию интерстициального нефрита [11].

ЦОГ-2 в здоровом организме содержится в очень малых количествах. Синтез ЦОГ-2 происходит в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках под влиянием факторов, активирующихся при воспалении, таких как цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли), свободные радикалы кислорода, липополисахариды, активатор тканевого плазминогена, митогенные факторы и др. Уровень ЦОГ-2 существенно (в 10–80 раз) увеличивается при воспалении, в связи с чем ее считают патологическим (условно «плохим») ферментом. ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании так называемых провоспалительных ПГ, поэтому ее ингибирование лежит в основе терапевтического действия НПВС.

Классификация НПВС

Сегодня арсенал НПВС значительно расширился. Высказанное J.R. Vane предположение, согласно которому противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действия НПВС обусловлены ингибированием ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты связаны с подавлением активности ЦОГ-1, легло в основу разработки новых НПВС — селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикама, нимесулида), а затем и еще более селективных, специфических ЦОГ-2-ингибиторов (коксибов). Знание механизмов действия НПВС позволяет сформировать рабочую классификацию и разделить все существующие НПВС на четыре группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ЦОГ-2-ингибиторы является достаточно условным) [12]:

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВС);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Стремление достичь более выраженной селективности относительно ЦОГ-2 было продиктовано, прежде всего, желанием получить препараты не менее эффективные, чем «стандартные» НПВС, но менее опасные, в первую очередь по действию на слизистую оболочку ЖКТ. Сравнимая терапевтическая эффективность ЦОГ-2-селективных и традиционных НПВС была многократно подтверждена в исследованиях на животных, клинических исследованиях и в реальной клинической практике (табл. 1) [13, 14].

Физиологическая роль изоферментов ЦОГ

В настоящее время представления о разделении изоформ ЦОГ на «плохую» (ЦОГ-2) и «хорошую» (ЦОГ-1) изменились. Оказалось, что и ЦОГ-2 участвует во многих физиологических процессах. Получены данные о достаточно высокой вероятности того, что ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в действительности

Таблица 1. Сравнение эффективности и безопасности применения ЦОГ-2-селективных и «стандартных» НПВС

Показание	Эффективность ЦОГ-2-селективных НПВС по сравнению со «стандартными»
Воспаление	Сравнима
Боль (артрит, воспаление, хирургия)	Сравнима
Прочие благоприятные эффекты	
Болезнь Альцгеймера	Согласно эпидемиологическим данным имеется положительный эффект НПВС, но нет данных об эффективности при использовании именно ЦОГ-2-селективных НПВС
Рак	Обе группы уменьшают развитие рака толстой кишки и, возможно, рака пищевода. Препараты обеих групп эффективны при раке легких и поджелудочной железы у животных
Побочные эффекты	
Бронхиальная астма	Нет данных о том, что ЦОГ-2-селективные НПВС вызывают приступы у НПВС-чувствительных пациентов
Диспепсия, диарея	Сравнимы
Тяжелые проявления гастроинтестинальной токсичности (перфорации, нарушения проходимости, кровотечения)	ЦОГ-2-селективные НПВС вызывают реже, чем «стандартные»
Репродукция	НПВС обеих групп могут оказывать влияние на процессы овуляции, имплантации и роды
Тромбозы	Есть данные о повышенном риске тромботических событий при использовании высоких доз некоторых коксибов (исследования VIGOR, APPROVE) [15, 16]

взаимосвязаны или перекрестно реагируют при воспалительном процессе [17, 18]. Вероятно, что ЦОГ-2, а не только ЦОГ-1, как считалось ранее, может играть важную роль в поддержании гомеостатических функций (восстановлении целостности слизистой оболочки желудка, регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы, костном ремоделировании). Таким образом, обосновано предположение, что препараты со «сбалансированной» ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут иметь преимущество перед специфическими ингибиторами ЦОГ-2, поскольку имеются данные, что в развитии воспаления и боли участвует не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1.

Установлена физиологическая роль ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв верхних отделов ЖКТ, овуляции, образовании простагличина клетками сосудистого эндотелия (снижении антитромботического эффекта). Таким образом, преимуществом ЦОГ-2-селективных НПВС является достоверно меньшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ и дыхательных путей. Насколько это уменьшение «компенсировано» повышением риска возникновения тромботических осложнений при применении высоких доз селективных НПВС — в настоящее время до конца не ясно [18].

Результаты исследований мелоксикама (мовалиса)

Первым представителем селективных ингибиторов ЦОГ-2 является мелоксикам. В Европе мелоксикам появился в 1996 г. и почти тогда же — в России под торговым названием мовалис (Boehringer-Ingelheim). В 2000 г. мелоксикам начал использоваться в США и Канаде, а с 2001 г. — в Японии. Мелоксикам имеет такие же фармакодинамические свойства, как и классические представители класса НПВС, но обладает более высокой селективностью к ЦОГ-2 [19]. Фармакокинетика препарата позволяет принимать его 1 раз

в день, что способствует повышению у пациентов приверженности лечению.

За время пребывания на фармацевтическом рынке мовалис многократно становился объектом как отечественных [20–23], так и зарубежных клинических исследований [24], которые продемонстрировали, что лечебное действие мелоксикама вполне сопоставимо с «традиционными» НПВС.

Н.А. Шостак и соавторы изучали эффективность мовалиса в комплексной терапии боли в спине. В исследование были включены 22 больных, длительность лечения составила 3 недели. Мовалис назначали внутрь по 15 мг/сут в первую неделю с последующим снижением дозы до 7,5 мг [22]. Под влиянием препарата сильная боль исчезла у четверых и значительно уменьшилась у 14 пациентов. Только у одного пациента лечение было неэффективным, а у двоих отмечено усиление боли в нижней части спины при снижении дозы до 7,5 мг. У 2/3 больных к концу лечения восстановились двигательная активность и нормальный сон.

Ранние и отдаленные результаты купирования боли в спине при остеоартрозе с помощью мелоксикама В.В. Алексеев и соавторы, которые отметили достаточную терапевтическую эффективность инъекционной (парентеральной) формы мелоксикама, закрепляемую при последующем пероральном применении препарата. При этом эффективность курсового лечения пролонгируется в последующие годы, что, по мнению авторов, указывает на вероятное воздействие мелоксикама на центральные механизмы болевого синдрома, что определяет устойчивость положительного результата лечения [25].

Мелоксикам в инъекционной форме (15 мг/1,5 мл) можно использовать для купирования острой и обострения хронической боли. В исследовании К. Colberg и соавторов показана высокая эффективность применения мелоксикама (15 мг внутривенно однократно с последующим переходом на прием 15 мг) в сравнении с диклофенаком (75 мг внутримышечно однократно с последующим переходом на 100 мг внутрь) при лечении острого люмбаго. Отмечено достоверно более быстрое развитие анальгетического эффекта мелоксикама по сравнению с таковым диклофенака. Результатом быстрого купирования болевого синдрома было достоверное улучшение качества жизни больных [26].

В другом исследовании отмечен быстрый анальгетический эффект мелоксикама при остром люмбаго и ишиалгии, особенно в случае парентерального введения препарата по 15 мг в течение первых 2 дней с переходом на прием внутрь в течение последующих 7–10 дней [27].

В современных условиях огромного выбора препаратов больший интерес, нежели эффективность лечения, представляют данные по сравнительной безопасности НПВС.

В большом сравнительном исследовании MELISSA (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment), включавшем более 9 тыс. пациентов, выявлено, что у больных, получавших мелоксикам, частота побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.) была достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавшими диклофенак ($p < 0,001$) [28].

Материалы отдельных контролируемых испытаний и их мета-анализ свидетельствуют о сравнимой эффективности, но более высокой безопасности мелоксикама в отношении поражения ЖКТ по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном, в том числе в группах риска [29]. При необходимости длительного приема, а также у лиц, имеющих в анамнезе сведения об эрозивно-язвенном поражении ЖКТ, применение мелоксикама (7,5–15 мг/сут) обеспечивало

достаточный анальгетический и противовоспалительный эффекты при минимальном риске побочных эффектов [30].

В исследовании, проведенном по методу активного мониторинга безопасности PEM (Prescription-Event Monitoring), показано, что прием мелоксикама в обычной дозе не приводит к увеличению риска кардиоваскулярных событий по сравнению со «стандартными» НПВС [29].

Согласно результатам мета-анализа 28 клинических исследований мелоксикама (24 196 больных), проведенного G. Singh и соавторами, препарат в суточной дозе 7,5 мг достоверно более безопасен с точки зрения развития гастроинтестинальных осложнений, чем диклофенак, напроксен и пироксикам. Этот же мета-анализ показал отсутствие данных, свидетельствующих об увеличении частоты сердечно-сосудистых событий на фоне приема мелоксикама по сравнению с напроксеном и пироксикамом и меньшее количество тромбозов и тромбоэмболических осложнений по сравнению с диклофенаком [32].

Известно, что некоторые НПВС оказывают негативное влияние на хрящ у больных остеоартрозом за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов или подавления синтеза протеогликана хондроцитами. Согласно данным, представленным K.D. Rainsford и соавторами, мелоксикам в терапевтической концентрации не увеличивает синтез провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-1 в культуре хондроцитов и не оказывает ингибирующего влияния на образование протеогликана. Таким образом, мелоксикам может рассматриваться как «хондронейтральный» препарат.

Хондропротективное действие мовалиса показано в полуторогодичном исследовании Е.С. Цветковой и соавторов [33] у пациентов с остеоартрозом коленных суставов (рис. 1). Это свойство становится особенно привлекательным с точки зрения перспектив применения его у больных остеоартрозом [34, 35].

Показания к применению мелоксикама

Таким образом, в настоящее время мелоксикам (мовалис) считается одним из наиболее «успешных» НПВС. Мелоксикам зарегистрирован практически во всех развитых странах, его принимают более 30 млн пациентов.

В России зарегистрированными показаниями к назначению мелоксикама являются: ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) и другие воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом (<http://www.regmed.ru>). Это определяется эффективностью лечения данным препаратом и его более высокой безопасностью по сравнению со «стандартными» НПВС в отношении побочных эффектов со стороны ЖКТ. Вместе с тем, использование мелоксикама, как и других НПВС, полностью не устраняет возможность развития опасных гастроинтестинальных осложнений, особенно среди пациентов

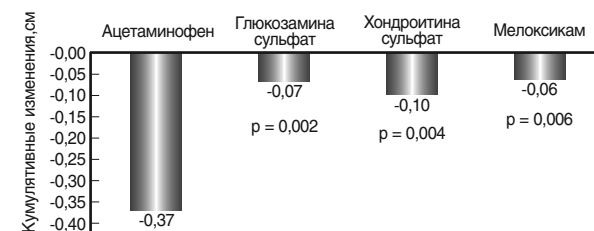


Рис. 1. Кумулятивное сужение суставной щели через 18 месяцев лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов с применением мовалиса

Таблица 2. Госпитализации по поводу гепатопатии и поражения печени и относительный риск среди пациентов с текущим приемом НПВС * [37]

Препарат	Все гепатопатии				Поражение печени		
	текущий прием (пациенто-лет)	номер событий	частота на 100 тыс. пациенто-лет	нескорректированный относительный риск	номер событий	частота на 100 тыс. пациенто-лет	нескорректированный относительный риск
Нимесулид	48,294	17	35,2	1,9	16	33,1	2,2
Диклофенак	35,760	14	39,2	2,1	8	22,4	1,5
Пироксикам	22,051	5	22,7	1,2	4	13,6	1,2
Кетопрофен	19,848	5	25,2	1,4	4	20,2	1,4
Кеторолак	5,992	4	66,8	3,7	2	33,4	2,3
Ибупрофен	4,482	2	44,6	2,4	2	44,6	3,0
Напроксен	7,833	2	25,5	1,4	1	12,8	0,9
Целекоксиб	6,619	1	15,1	0,8	1	15,1	1,0
Мелоксикам	4,232	1	23,6	1,3	—	—	—
Цинноксикам	1,541	1	64,9	3,6	1	64,9	4,4
Флупрофен	1,022	1	97,8	5,4	1	97,8	6,6
Предшествующий прием	378,433	69	18,2	1,0	56	14,8	1,0

Примечание. Пациенты, которым за текущий период было назначено более одного НПВС (назначение нескольких препаратов), учитывались при подсчете значений для каждой подгруппы. * — Приводятся данные по НПВС, для которых зарегистрировано хотя бы одно событие среди пациентов с текущим приемом.

с достаточно высоким риском развития данной патологии (в частности, имеющих язвенный анамнез) [36]. Наиболее эффективной тактикой предупреждения опасных гастроинтестинальных осложнений для данной группы пациентов является прием НПВС в минимальной эффективной дозе с минимальной продолжительностью курса лечения, а также применение НПВС в сочетании с приемом гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). Мелоксикам может применяться у больных пожилого возраста, при небольших нарушениях функции почек (снижения дозы не требуется при клиренсе креатинина более 25 мл/мин) и печени (у пациентов с клинически стабильным циррозом печени снижения дозы препарата не требуется). Вообще, поражение печени — редкий тип побочного действия НПВС как класса препаратов (табл. 2).

В частности, в анализе, проведенном D. Sanchez-Matienzo и соавторами [36] по методу случай-контроль, назначение мелоксикама не было связано с повышенной частотой сообщений о нарушениях со стороны печени по сравнению с другими НПВС в базах данных FDA/FOI (US Food and Drug Administration Freedom of Information) и WHO/UMC (World Health Organization Uppsala Monitoring Centre). Согласно результатам того же анализа частота сообщений о нарушениях со стороны печени по сравнению с другими НПВС в базах данных FRA/FOI и WHO/UMC была повышена для бромфенака, нимесулида, сулиндака и диклофенака (рис. 2).

Длительное применение НПВС (в том числе мелоксикама) может приводить к развитию нефротоксичности

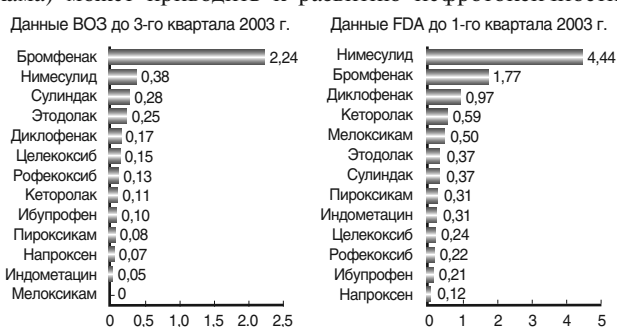


Рис. 2. Нарушения со стороны печени у пациентов, принимавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС

(в редких случаях — интерстициального нефрита, гломерулонефрита, медуллярного почечного некроза или нефротического синдрома) у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, а также принимающих диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, или у пожилых больных.

По данным большинства исследователей, эффективная доза мелоксикама составляет 15 мг/сут, поэтому именно с нее следует начинать лечение. При стихающем обострении доза может быть уменьшена до 7,5 мг/сут. У пациентов с повышенным риском возникновения побочных эффектов лечение следует начинать с дозы 7,5 мг/сут. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе, мелоксикам назначают в суточной дозе не более 7,5 мг (<http://www.regmed.ru>).

Заключение

Разумеется, клинические исходы терапии более важны, чем фармакологические данные препаратов, и единственный путь к доказательству различий между лекарствами — это их прямое сравнение. Однако исследования по сравнению селективных ЦОГ-2 ингибиторов должны обладать практически недостижимой мощностью для выявления тех небольших различий, которые между ними существуют.

В настоящее время принято считать, что выбор препарата больше зависит от характеристик больного, чем от едва заметных различий между НПВС.

Действительно, клиницисты должны больше заботиться не о механизмах действия препаратов, а об эффективности лечения. Самыми важными показателями при выборе лекарственного средства являются жалобы пациента, длительность заболевания, наличие прочих факторов риска, сопутствующих заболеваний и одновременный прием других лекарственных средств, влияющих на эффективность и безопасность лечения (например, антикоагулянтов, низких доз ацетилсалициловой кислоты, диуретиков).

Список литературы находится в редакции.

Статья впервые опубликована в журнале «Фарматека», № 2, 2008.



Ю.В. Шубик,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова

Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий

Амиодарон — один из наиболее изученных и, без сомнения, самый эффективный из имеющихся антиаритмических препаратов. Синтезированный почти полвека назад компанией Sanofi-Aventis (торговое название «кордарон»), он без малого 10 лет рассматривался как противоишемическое средство, после чего были выявлены его антиаритмические свойства. Нет, пожалуй, другого противоаритмического препарата, эффективность и безопасность которого при всех возможных аритмиях подвергалась бы столь же тщательному исследованию. ADEG, ARCH, ARREST, AVID, BASIS, CAMIAT, CASCADE, CASH, CHF STAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA, MADIT, MAVERIC, MUSTT, PAT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF, STAT-CHF, SSSD — вот далеко не полный список многоцентровых, плацебо-контролируемых или параллельных исследований, полностью или отчасти посвященных изучению амиодарона. Всего же таких исследований — более тридцати, в них участвовали более 25 тыс. пациентов. Данные этих исследований неоднократно подвергались мета-анализу.

Амиодарону были посвящены десятки обзоров, в том числе и в русскоязычной литературе. Достаточно вспомнить из числа недавних или сравнительно недавних работы С.П. Голицына [1, 2], М.Ю. Гилярова и В.А. Сулимова [3, 4] и многие другие. Поэтому в настоящей публикации целесообразно более подробно остановиться на таких достаточно редко освещаемых в отечественной литературе, но все более и более актуальных аспектах применения амиодарона, как медикаментозное лечение желудочковых аритмий (ЖА) у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Кроме того, совсем недавно, в 2006 г., появились два весьма серьезных руководства, по сути — директивных документа, регламентирующих наши усилия по лечению фибрилляции предсердий (ФП) и ЖА. Это руководство по диагностике и лечению ФП [5], а также руководство по лечению ЖА и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) [6] Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Европейской ассоциации кардиологов. Авторитет этих и других документов, выпускаемых АНА/ACC/ESC, растет с каждым годом. Так, на Европейских конгрессах кардиологов в Стокгольме в 2005 г. и Барселоне в 2006 г. членами Европейской ассоциации кардиологов было приобретено около 20 тыс. руководств по разным направлениям кардиологии, а в 2007 г. в Вене — уже 35 тыс. (при общем количестве зарегистрированных участников Конгресса — около 30 тыс.).

Как в одном «аритмологическом» документе, так и в другом амиодарону отводится весьма важное место. Большой группой экспертов — ведущих специалистов-аритмологов мира это место было определено как раз в соответствии с результатами многих из перечисленных выше исследований. Очевидно, что Россия как страна, считающая себя частью Европы, должна следовать этим рекомендациям. Поэтому, не останавливаясь на многократно описанных ранее электрофизиологических свойствах амиодарона, особенностях его фармакодинамики и фармакокинетики, а также возможных побочных действиях, хотелось бы изложить показания к назначению препарата в соответствии с этими двумя руководствами, подтвердив или дополнив эти показания в основном лишь теми публикациями, которые появились в 2006 г. и позднее.

Фибрилляция предсердий. Восстановление синусового ритма

Следует признать, что из числа пяти (амиодарон, дофетилид, ибутилид, пропафенон, флекаинид) препаратов с доказанной эффективностью для восстановления синусового ритма при пароксизмальной ФП амиодарон не является препаратом выбора (класс рекомендаций ПА, в то время как остальные — класс I). Однако в России из перечисленных помимо амиодарона зарегистрирован лишь пропафенон. Что же касается популярных у нас прокаинамида (новокаинамида) и хинидина, то в руководстве они отнесены к менее эффективным или недостаточно изученным препаратам (класс IIБ).

При персистирующей (продолжительностью более 7 суток) ФП выбор препаратов с доказанной эффективностью еще более ограничен: их всего три — амиодарон, дофетилид и ибутилид. Нетрудно заметить, что при продолжительной ФП амиодарон и вовсе является единственным зарегистрированным в России, а стало быть — препаратом выбора для фармакологической кардиоверсии (класс рекомендаций ПА). Пропафенон в данном случае оказался в группе менее эффективных или недостаточно изученных препаратов наряду с прокаинамидом и хинидином (класс IIБ).

В руководстве предложено несколько схем назначения амиодарона для восстановления синусового ритма. В условиях стационара — 1,2–1,8 г в сутки дробно до достижения суммарной дозы 10 г, затем переход к поддерживающей дозе 200–400 мг в сутки. При этом на старте лечения возможно парентеральное, внутривенное капельное введение препарата в дозе 5–7 мг на 1 кг массы тела.

Для амбулаторного лечения предложен щадящий режим приема — 600–800 мг в сутки дробно до достижения такой же суммарной дозы и с той же поддерживающей.

Наконец, в условиях стационара для купирования ФП возможен однократный прием амиодарона в дозе 30 мг на 1 кг массы тела. Сразу отметим, что такой «энергичный» способ лечения не получил широкого распространения, несмотря на имеющиеся в литературе данные о его безопасности [7]. Действительно, не каждый кардиолог рискнет пациенту с массой тела 80 кг рекомендовать для приема 14 таблеток амиодарона одновременно.

Понятно, что «неспешное» восстановление синусового ритма с достижением суммарной дозы 10 г целесообразно, в первую очередь, при персистирующей ФП. Именно при этой форме мерцательной аритмии нам некуда торопиться, так как продолжительность ФП более 48 часов подразумевает необходимость назначения не прямых антикоагулянтов. Варфарин перед фармакологической или электрической кардиоверсией, как известно, больной должен получать не менее 3 недель с момента достижения должного МНО (2,0–3,0).

Даже если синусовый ритм на фоне приема амиодарона в итоге не восстанавливается, его назначение все равно может оказаться оправданным. В тех случаях, когда следующим этапом лечения мы выбираем, например, электрическую кардиоверсию, надо понимать, что при персистирующей ФП, во-первых, после восстановления синусового ритма пациенту все равно чаще всего потребуются постоянная, «протекторная» терапия, а во-вторых — его шансы сохранить синусовый ритм без поддерживающей терапии продолжительное время сравнительно невелики. Превентивное назначение амиодарона — это IIА класс рекомендаций. Назначая амиодарон непосредственно после кардиоверсии, не стоит забывать, что период насыщения препаратом составляет обычно 10–14 суток.

Особенно актуально превентивное назначение амиодарона для женщин: по данным О.Т. Gurevitz и соавторов [8], рецидивы ФП у них после кардиоверсии возникают раньше, чем у мужчин. В этом исследовании наблюдались 733 пациента (486 мужчин и 287 женщин), средний возраст которых составил 72 года. Через 1 год после кардиоверсии рецидивы ФП были отмечены у 50,0% женщин и 43,4% мужчин; через 2 года — у 75,8% женщин и 67,0% мужчин.

Сохранение синусового ритма

Переходя к «протекторной» терапии при ФП, необходимо отметить несколько уменьшившееся в целом значение медикаментозных методов лечения: альтернативой стало малоинвазивное вмешательство, которое принято называть «изоляция устьев легочных вен», хотя реально — это целая группа катетерных операций, существенно отличающихся и техникой, и объемом вмешательства. Однако даже выполненная операция не исключает в дальнейшем необходимости приема антиаритмических препаратов.

Амиодарон, без сомнения, остается самым эффективным из антиаритмиков для сохранения синусового ритма. Показания к его назначению жестко регламентированы в руководстве в соответствии с наличием или отсутствием, а также характером структурных изменений сердца. Так, при отсутствии структурных изменений или при минимальных структурных изменениях сердца амиодарон назначается в случае неэффективности пропafenона и соталола.

Для больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) амиодарон является единственным разрешенным

к применению антиаритмиком. Это связано с тем, что прочие препараты у этой категории пациентов или увеличивают риск ВСС, или угнетают гемодинамику. В редакционной статье одного из июньских 2008 года номеров «The New England Journal of Medicine» с весьма резким названием «Контроль ритма при фибрилляции предсердий — одна неудача за другой» [9] авторы М.Е. Cain и А.В. Curtis анализируют опубликованные в этом же журнале [10] результаты закончившегося в 2007 г. многоцентрового исследования AF-CHF (Atrial fibrillation and congestive heart failure). Дизайн этого исследования, проведенного в 123 центрах и включившего 1376 пациентов, практически соответствовал дизайну хорошо всем известного исследования AFFIRM. Принципиальным отличием было то, что в AF-CHF, как следует из названия, включались только больные ХСН. Соответственно, в группе контроля ритма больные получали или амиодарон (большинство), или дофетилид, или соталол. При том, что и в этом исследовании, как в проведенных ранее, сохранение синусового ритма не имело преимуществ перед контролем частоты сокращений сердца, авторы статьи обращают внимание на то, что прием амиодарона и дофетилида не оказывал отрицательного влияния на выживаемость пациентов с ХСН.

При наличии ишемической болезни сердца препаратом выбора является соталол, на 1/3 являющийся, как известно, β-адреноблокатором. Однако при его неэффективности в нашем распоряжении вновь только амиодарон. Что же касается больных с артериальной гипертензией, то из их числа, в свою очередь, выделяются пациенты с выраженной и невыраженной гипертрофией левого желудочка. Если гипертрофия невелика (в руководстве 2001 г. — толщина стенки левого желудочка менее 14 мм), препарат выбора — пропafenон, но при его неэффективности — как всегда, амиодарон (наряду с соталолом). Наконец, при выраженной гипертрофии левого желудочка, как и при ХСН, амиодарон — единственный возможный препарат.

Отметим, что за рамками обсуждения оставлены такие незарегистрированные в настоящее время в России антиаритмики, как дизопирамид, дофетилид и флекаинид. Не обсуждается целесообразность назначения прокаинамида, так как на российском рынке отсутствует пролонгированная форма этого препарата с весьма коротким периодом полувыведения. О хинидине же можно сказать, что его место в протекторной терапии выглядит весьма скромным: он может быть назначен больным без структурных изменений сердца и пациентам с ишемической болезнью сердца в последнюю очередь, при неэффективности прочих антиаритмических препаратов.

По вполне понятным причинам в рекомендации не вошли такие зарегистрированные в России, но не в других странах, антиаритмики, как аллапинин и этагизин. Видимо, они могут быть использованы при лечении пациентов без структурных изменений сердца. Зато впервые упомянуты такие неантиаритмические препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты АТ-рецепторов (АРА) и (в меньшей степени) статины, которые могут быть использованы для первичной профилактики ФП. В этой связи представляет интерес работа Т. Komatsu и соавторов [11], опубликованная в 2008 г. Авторы разделили 58 больных с пароксизмальной ФП на две группы: получающих для сохранения синусового ритма 200–400 мг амиодарона в качестве монотерапии и получающих такую же дозу амиодарона в сочетании

с 5 мг эналаприла. Проспективное наблюдение показало, что в группе комбинированной терапии через 12 и 24 месяца пароксизмов ФП не было соответственно у 80 и 64% больных, а в группе монотерапии — соответственно у 45 и 30%. Кроме того, за время наблюдения пароксизмальная ФП сменилась хронической у 20% пациентов с комбинированной терапией и у 48,5% — с монотерапией.

Таким образом, амиодарон занимает ведущие позиции в постоянной антиаритмической терапии ФП. Эти позиции вряд ли будут существенным образом поколеблены в ближайшие годы, даже с появлением на российском рынке таких пока еще не зарегистрированных блокаторов калиевых каналов, как азимилид и др.

Фибрилляция предсердий после хирургических вмешательств

Пароксизмы ФП возникают в послеоперационный период примерно у 30–50% больных, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, несколько реже — при «off-pump» операциях [12]. У больных с ФП после операции выше летальность, риск тромбоэмболических осложнений и стоимость лечения. Принято считать, что для предупреждения пароксизмов ФП в послеоперационный период необходимо назначать β-блокаторы превентивно тем больным, у которых ранее пароксизмов не было (класс рекомендаций I). У больных с высоким риском ФП (то есть в тех случаях, когда она уже регистрировалась ранее), может быть назначен амиодарон перорально или даже парентерально (класс рекомендаций IIA). Эта точка зрения не утратила актуальности и в последних публикациях [12]. Хотя по-прежнему в некоторых странах обсуждается возможность использования в предоперационный период других антиаритмиков (например, пропафенона, соталола и даже дилтиазема) [13], все же амиодарон, а из β-блокаторов — бисопролол стали почти общепринятым выбором [14–16]. Продолжается дискуссия в отношении целесообразности использования для профилактики ФП неантиаритмических препаратов [12, 15, 17]. Представляется, что актуальность этой дискуссии в значительной степени утрачена, поскольку (безотносительно к ФП) практически все больные, нуждающиеся в аортокоронарном шунтировании, и так получают статины, а большинство — иАПФ или АРА.

Фибрилляция предсердий и инцизионные аритмии после изоляции устьев легочных вен

К настоящему времени не существует официально принятых показаний к назначению антиаритмической терапии больным после катетерных операций по поводу ФП. Имеется лишь Соглашение экспертов HRS/EHRA/ECAS по катетерной и хирургической абляции ФП [18]. Антиаритмической терапии в этом «хирургическом» документе отведено весьма скромное место, обсуждаются лишь возможные направления послеоперационного лечения. В связи с тем, что эйфория от первых успехов катетерных абляций уже заканчивается, все меньше и меньше исследователей считают, что изоляция вен — радикальное и исчерпывающее лечение ФП, после которого никакого дополнительного лечения не требуется [17]. Сейчас уже очевидно, что даже при успешной операции как минимум 1–3 месяца (до полугода) больные должны получать или β-адреноблокаторы, или антиаритмические препараты. Во многих кардиологических центрах антиаритмики

назначаются на 1–3 месяца всем без исключения, вне зависимости от наличия или отсутствия рецидива ФП или инцизионных аритмий (эктопической предсердной тахикардии, левопредсердного трепетания предсердий). Амиодарон при этом назначается существенно чаще прочих препаратов (пропафенон, соталол, флекаинид). Необходимо отметить, что он может оказаться эффективным даже в тех случаях, когда был неэффективен перед операцией.

Контроль частоты сокращений сердца

Амиодарон как препарат, ухудшающий проведение возбуждения по атриовентрикулярному узлу, в принципе может быть использован для контроля частоты сокращений сердца (ЧСС) при хронической ФП (класс рекомендаций IIB). Однако вряд ли это можно считать хорошим выбором, так как того же результата можно добиться назначением более «безобидных» препаратов, в первую очередь — β-адреноблокаторов, а также недигидропиридиновых кальциевых антагонистов и гликозидов (класс I). Впрочем, при сочетании ФП и ЖА, требующих назначения амиодарона, никакой дополнительной терапии для нормализации ЧСС может не потребоваться. Кроме того, амиодарон можно вводить внутривенно пациентам с ФП в острый период инфаркта миокарда для контроля ЧСС и улучшения гемодинамики (класс рекомендаций I). В тех редких случаях, когда амиодарон используется в комбинации с дигоксином, доза амиодарона должна быть уменьшена. Более актуальным является применение амиодарона в сочетании с непрямым антикоагулянтом варфарином, который также способствует увеличению концентрации амиодарона в плазме крови.

Таким образом, можно констатировать, что при лечении ФП амиодарон остается антиаритмическим препаратом номер 1. Пока не складывается впечатление, что серьезную конкуренцию ему смогут составить его нейодосодержащий аналог дронедазон и азимилид. Что же касается таких новых перспективных антиаритмиков, как тедисамил, вернакалант, AZD7009, XEND0101 [15, 17, 19, 20] и некоторых других, то трудно ожидать их появления на рынке в ближайшее время.

Желудочковые аритмии. Профилактика внезапной сердечной смерти

С сожалением приходится признать, что значение медикаментозной терапии в лечении жизнеопасных ЖА и профилактике ВСС в России существенно выше, чем, например, в странах Европы [1]. Это связано с высокой стоимостью антиаритмических устройств, в частности — имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ICD-систем), доказавших свое преимущество в сохранении жизни пациентов в сравнении с любыми антиаритмическими.

В сообщении А. Kutarski и соавторов на саммите European Heart Rhythm Association в София-Антиполис в апреле 2008 г. были приведены данные по количеству имплантированных устройств в 2006 г. (таблица).

В среднем по Западной Европе в 2006 г. имплантировано 109 устройств на 1 млн населения. В России же по данным, приведенным президентом Всероссийского общества аритмологов А.Ш. Ревинским на 2-м съезде ВНОА, за тот же год — это 1,5 имплантируемых дефибриллятора на 1 млн населения. Разница, таким образом, даже не на один, а на два порядка. Нетрудно подсчитать, что в нашей

Таблица. Количество имплантированных ICD-систем на 1 млн населения в США и странах Европы в 2006 г.

Страна	Количество имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов
США	390
Германия	194
Ирландия	166
Нидерланды	144
Италия	133
Дания	113
Австрия	112
Бельгия	93
Швейцария	83
Финляндия	74
Франция	70
Норвегия	63
Великобритания	62
Испания	55
Швеция	55
Польша	54

стране ICD-систем имплантируется в 260 раз меньше, чем в США, и в 73 раза меньше, чем в Европе!

Еще более удручающим выглядит положение с имплантацией бивентрикулярных электрокардиостимуляторов больным с ХСН, в том числе — CRT-D-устройств с функцией дефибриллятора.

Именно поэтому, обсуждая показания к медикаментозной (антиаритмической) терапии, изложенные в руководстве по лечению ЖА и профилактике ВСС АНА/ACC/ESC 2006, необходимо уделить внимание не только классам рекомендаций I и IIa, но и IIb.

В целом показания к антиаритмической терапии при ЖА в руководстве сформулированы весьма жестко: по сути, рассматривается лишь одна группа препаратов (β -адреноблокаторы), а также амиодарон и соталол. Ни один другой антиаритмик при обсуждении длительного лечения больных с ЖА даже не упоминается. Дословно ценность антиаритмических препаратов в документе сформулирована следующим образом.

Бета-блокаторы: эти препараты эффективны для подавления желудочковой экстрасистолии и других ЖА, а также для снижения риска ВСС при заболеваниях сердца с наличием и отсутствием ХСН. Бета-блокаторы — эффективные и безопасные препараты, которые могут считаться основой антиаритмической терапии.

Амиодарон и соталол: влияние амиодарона на отдаленную выживаемость пока дискуссионно, во многих исследованиях преимущества перед плацебо недостаточно очевидны. Несколько исследований и один мета-анализ нескольких продолжительных исследований показали снижение ВСС у больных с дисфункцией левого желудочка на фоне перенесенного инфаркта миокарда и дилатационной кардиомиопатии. Однако в исследовании SCD-HeFT не было показано преимуществ в выживаемости в сравнении с плацебо. Соталол, как и амиодарон, эффективен в подавлении ЖА, однако это сопровождается гораздо более выраженным проаритмическим действием. Не было показано его влияние на выживаемость пациентов.

Таким образом, β -адреноблокаторы — группа препаратов, снижающих риск смерти, но (как правило) не устраняющих ЖА. Соталол, напротив, обладает «косметическим»

эффектом, т.е. устраняет аритмии, но не увеличивает продолжительность жизни больных. И лишь амиодарон способен и устранять ЖА, и (не бесспорно) оказывать влияние на конечные точки.

Заканчивая обсуждение ценности антиаритмической терапии при ЖА в целом, необходимо привести еще одну важную цитату из руководства: «...ретроспективный анализ ряда исследований продемонстрировал возможность улучшения выживаемости пациентов при комбинации амиодарона с β -блокаторами».

Действительно, ретроспективный анализ данных, полученных в исследованиях EMIAT и SAMIAT [21], показал, что смертность пациентов (перенесших инфаркт миокарда и имеющих низкую фракцию выброса и/или потенциально злокачественные ЖА), получавших разные β -адреноблокаторы в сочетании с амиодароном, оказалась ниже, чем у получавших только β -адреноблокаторы или только амиодарон.

Одной из основных «точек приложения» медикаментозной терапии ЖА и профилактики ВСС является дисфункция левого желудочка, обусловленная перенесенным инфарктом миокарда. Именно у этих больных амиодарон (часто в сочетании с β -адреноблокаторами) может быть полезен в лечении желудочковой тахикардии (ЖТ) при условии, что ЖТ невосприимчива к монотерапии β -адреноблокаторами (класс показаний IIa). К тому же классу показаний относится использование амиодарона (наряду с соталолом и хирургическими методами лечения аритмий) в качестве дополнения к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с частой устойчивой ЖТ и фибрилляцией желудочков. Еще одно показание того же класса для использования амиодарона, особенно актуальное для России, — устранение рецидивирующей гемодинамически значимой ЖТ в случаях, когда имплантация антиаритмического устройства невозможна или пациент от нее отказывается. Амиодарон может также быть использован (наряду с катетерной абляцией) вместо имплантации дефибриллятора, если у пациентов с дисфункцией левого желудочка вследствие перенесенного инфаркта миокарда и рецидивирующей гемодинамически значимой ЖТ фракция выброса больше 40% (класс показаний IIb).

Чрезвычайно важной патологией, часто требующей назначения антиаритмиков для лечения ЖА и профилактики ВСС, является хроническая сердечная недостаточность. Как и при лечении жизнеопасных ЖА и профилактике ВСС у больных с перенесенным инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка, наиболее эффективным средством первичной, и тем более вторичной профилактики является имплантация ICD-систем. Однако необходимо учитывать при этом наши скромные финансовые возможности, а также то, что кардиовертеры-дефибрилляторы имплантируются только пациентам, получающим оптимальную медикаментозную терапию и имеющим шансы прожить с хорошим качеством жизни более одного года.

При ХСН и ЖА применение амиодарона и некоторых других антиаритмиков соответствует I классу рекомендаций, т.е. является обязательным. Так, амиодарон, соталол и/или другие β -блокаторы относятся к рекомендованным фармакологическим дополнениям ICD-терапии, предназначенным для подавления симптомных желудочковых тахикардий (устойчивых и неустойчивых). Кроме того, амиодарон назначается с целью подавления пароксизмов



гемодинамически значимых желудочковых и наджелудочковых тахикардий, когда кардиоверсия и/или коррекция обратимых ситуаций не помогла подавить аритмию или предотвратить ее раннее возобновление.

Ну и, конечно, амиодарон, соталол и/или β -блокаторы можно рассматривать как фармакологическую альтернативу ICD-терапии для подавления симптомных ЖА (как устойчивых, так и неустойчивых) у пациентов, для которых невозможна ICD-терапия.

Хорошо известна взаимосвязь между насосной функцией сердца, с одной стороны, и риском возникновения жизнеопасных ЖА и ВСС — с другой [22–24]. Приходится признать, что эффективность амиодарона у больных с ХСН тем ниже, чем ниже у них фракция выброса. В одной из недавно опубликованных работ [25], в очередной раз рассматривающей преимущества и недостатки подбора антиаритмической терапии с помощью электрофизиологического исследования и холтеровского мониторирования, вновь было показано, что на фоне приема амиодарона риск ЖА (ЖТ и фибрилляция желудочков) и ВСС у больных с фракцией выброса $< 30\%$ был достоверно больше, чем при фракции выброса $\geq 30\%$.

Конечно, имплантация кардиовертера-дефибриллятора пациентам с фракцией выброса < 30 – 35% , даже в отсутствие ЖА, является предпочтительной. Подтверждением этому могут служить результаты упоминавшегося уже масштабного исследования SCD-HeFT [26]. В это исследование было включено более 2500 больных с ХСН II–III функционального класса и фракцией выброса $\leq 35\%$. ICD-терапия, в отличие от амиодарона, продемонстрировала 23% снижение смертности в сравнении с плацебо. С другой стороны, нельзя считать необоснованными многочисленные претензии, которые предъявляются к дизайну этого, да и некоторых других исследований сравнительной эффективности ICD-терапии и амиодарона.

Но даже если антиаритмическое устройство имплантировано, то назначение амиодарона, соталола и/или β -адреноблокаторов является обязательным дополнением (класс показаний I), предназначенным для подавления симптомных ЖА (устойчивых и неустойчивых) у больных ХСН. Действительно, антиаритмическая терапия для уменьшения количества разрядов дефибриллятора является предметом широкого обсуждения и в настоящее время. Среди потенциально эффективных называют почти все возможные антиаритмические и многие неантиаритмические препараты [27]. Тем не менее, общее внимание сосредоточено на рекомендованных в Руководстве упомянутых выше препаратах. В исследовании OPTIC (The optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients) [28] у 412 пациентов с имплантированными ICD-системами сравнивалась эффективность трех стратегий медикаментозной профилактики ЖА: амиодарон + β -блокаторы, соталол и монотерапия β -блокаторами. За один год наблюдения дефибриллятор срабатывал у 38,5% получавших β -блокаторы, у 24,3% получавших соталол и лишь у 10,3% получавших комбинированную терапию. Различия между группой «амиодарон + β -блокаторы» с двумя другими были статистически достоверны.

Весьма интересно, что антиаритмики, по-видимому, способны снижать и количество «ошибочных» разрядов дефибриллятора, представляющих, как известно, серьезную проблему для пациентов. В небольшом исследовании по сравнительной эффективности в отношении таких «ошибочных» кардиоверсий у 55 пациентов с ХСН III–IV

функциональных классов и/или ФП, которым были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, оценивались амиодарон (24 больных), соталол (12 больных) и β -блокаторы (19 больных) [29]. Самым эффективным в этом исследовании оказался амиодарон (неоправданные срабатывания дефибриллятора за 4 года наблюдения у 27,3% пациентов). На фоне приема соталола таких больных оказалось 54,3%, на фоне приема β -блокаторов — 70,6%. Трудно не согласиться с мнением М.Ю. Гилярова и В.А. Сулимова [4]: причиной высокой эффективности амиодарона, вероятно, является то, что он лучше других препаратов подавлял наджелудочковые тахикардии, нередко являющиеся причиной «ошибочных» кардиоверсий.

Одной из весьма серьезных проблем у больных с имплантированными ICD-системами является увеличение порога дефибрилляции [30]. Известно, что разные антиаритмические препараты способны влиять на этот порог, причем как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения [27]. Однако амиодарон, судя по всему, увеличивает порог дефибрилляции [31], что заставляет подходить с известной осторожностью к его назначению больным с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Завершая обсуждение различных аспектов длительного применения амиодарона для лечения жизнеопасных ЖА и профилактики ВСС, можно напомнить, что показания к его назначению при клапанных пороках сердца полностью соответствуют таковым для больных с дисфункцией левого желудочка и ХСН. Еще одной важной сферой применения препарата (наряду с соталолом) является его назначение при невозможности имплантации кардиовертера-дефибриллятора больным с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (класс рекомендаций IIA).

В лечении генетически детерминированных жизнеопасных ЖА у больных без структурных изменений сердца (синдром удлиненного QT-интервала, синдром Бругада, синдром короткого QT-интервала, катехоламинергическая полиморфная ЖТ и др.) длительное применение амиодарона не используется.

В заключение осталось коротко осветить возможности парентерального применения амиодарона в urgentных ситуациях. Отметим, что здесь ему приходится «конкурировать» не только с соталолом и β -блокаторами, но и с такими антиаритмическими, как прокаинамид и аймалин.

Во время реанимационных мероприятий по поводу внезапной остановки кровообращения в связи с желудочковыми тахикардиями при неэффективности повторных электрических кардиоверсий положено вводить амиодарон внутривенно перед последующими дефибрилляциями (класс рекомендаций I). Амиодарон внутривенно может быть использован также при лечении неустойчивой полиморфной ЖТ (класс I, если ЖТ не является следствием удлиненного QT-интервала) и пароксизмальной гемодинамически значимой мономорфной ЖТ (класс IIA, однако приоритетным является использование прокаинамида или аймалина). Кроме того, внутривенное введение амиодарона показано при неустойчивой или постоянно-рецидивирующей полиморфной ЖТ на фоне острой ишемии миокарда (класс I, наряду с реваскуляризацией и прокаинамидом), при неустойчивой или постоянно рецидивирующей мономорфной ЖТ (класс IIA, наряду с прокаинамидом, если катетерная абляция неэффективна), при «шторме» — постоянно рецидивирующей полиморфной ЖТ вне острой

ишемии миокарда (класс ПБ, наряду с β -блокаторами). Отметим попутно, что при «шторме», к сожалению, эффективность любого лечения невысока.

Внутривенное введение амиодарона может быть показано для лечения неустойчивой ЖТ (класс ПА, наряду с β -блокаторами, прокаинамидом, аймалином, соталолом), причем и у больных с ишемической болезнью сердца, и у пациентов с идиопатической ЖТ из выходного тракта правого желудочка, хотя в последнем случае приоритетом является катетерная абляция.

В далеком прошлом осталось использование амиодарона в высоких дозах: до 20 мг на 1 кг массы тела при внутривенном введении, до 2000 мг — перорально в качестве длительной терапии. Сейчас принято вводить препарат парентерально в обычной дозе 5–7 мг на 1 кг массы тела. Среднетерапевтическая доза при приеме внутрь (после насыщения) составляет 200–400 мг в сутки, минимальная — 100 мг в сутки. Максимальная доза — 600 мг, а в казуистических случаях — 800 мг в сутки. Это в значительной степени, хотя и далеко не в полной мере, позволяет избежать хорошо всем известных побочных действий амиодарона.

Подводя итог написанному, можно в очередной раз констатировать, что амиодарон (в России наиболее широко применяемый под торговым названием «кордарон» фармацевтической компании Санофи-Авентис) является самым эффективным антиаритмиком при лечении как ФП, так и ЖА. При бурном развитии немедикаментозных технологий лечения аритмий не приходится ожидать в ближайшее время качественных изменений стратегии антиаритмической терапии. Известно, что амиодарон в качестве препарата выбора используют 24,1% врачей США, 34,5% — Европы и 73,8% — Латинской Америки [4]. Видимо, этот выбор оправдан, особенно если он соответствует рассмотренным нами рекомендациям.

Литература

- Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца// Межд. журн. мед. практики. — 2000. — № 10. — С. 56–64.
- Голицын С.П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти// Сердечная недостаточность. — 2001. — № 2 (5). — С. 2–10.
- Пяляров М.Ю., Сулимов В.А. Амиодарон в XXI веке// Врач. — 2006. — № 4. — С. 78–87.
- Пяляров М.Ю., Сулимов В.А. Амиодарон: особенности клинического применения// РМЖ. — 2007. — № 16 (6). — С. 375.
- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation// Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1979–2030.
- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death// Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 2099–2140.
- Khan I.A., Mehta N.J., Gowda R.M. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation// Int. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 89 (2–3). — P. 239–248.
- Gurevitz O.T., Varadachari C.J., Ammash N.M. et al. The effect of patient sex on recurrence of atrial fibrillation following successful direct current cardioversion// Am. Heart J. — 2006. — Vol. 152 (1). — P. 155.e9–155.e13.
- Cain M.E., Curtis A.B. Rhythm Control in Atrial Fibrillation — One Setback after Another// New Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (25). — P. 2725–2727.
- Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure// New Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (25). — P. 2667–2677.
- Komatsu T., Ozawa M., Tachibana H. et al. Combination Therapy With Amiodarone and Enalapril in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Prevents the Development of

Structural Atrial Remodeling// Int. Heart J. — 2008. — Vol. 49 (4). — P. 435–447.

12. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery// JACC. — 2008. — Vol. 51 (8). — P. 793–801.

13. Men E., Yildirimturk O., Tugcu A. et al. The comparison between the efficiency of different anti-arrhythmic agents in preventing postoperative atrial fibrillation after open heart surgery// Anadolu Kardiol. Derg. — 2008. — Vol. 8 (3). — P. 206–212.

14. Sleilaty G., Madi-Jebara S., Yazigi A. et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized trial// Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 9.

15. Butte N., Bottiger B.W., Teschendorf P. Amiodaron for treatment of perioperative cardiac arrhythmia: A broad spectrum antiarrhythmic agent?// Anaesthesist. — 2008. — Vol. 14.

16. Fitzgerald R.D., Fritsch S., Wislocki W. et al. Transvenous, intracardiac cardioversion for the treatment of postoperative atrial fibrillation// Ann. Cardiac Anaesth. — 2008. — Vol. 11 (2). — P. 111–115.

17. Levy S. Do we need pharmacological therapy for atrial fibrillation in the ablation era?// J. Interv. Card. Electrophysiol. — 2006. — Vol. 17 (3). — P. 189–194.

18. Соглашение экспертов HRS/EHRA/ECAS по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий: рекомендации для персонала по организации и выполнению процедур, ведению пациентов. Группа экспертов/ Пер. с англ. Шляхто Е.В., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. — СПб., 2007. — 102 с.

19. Camm A.J., Savelieva I. New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: Focus on dronedarone and vernakalant// J. Interv. Card. Electrophysiol. — 2008. — Vol. 4.

20. Savelieva I., Camm A.J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches// Europace. — 2008. — Vol. 10 (6). — P. 647–655.

21. Boutitie F., Boissel J.-P., Connolly S.J. et al. Amiodarone interaction with beta-blockers. Analysis of merged EMIAT and CAMIAT databases// Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 2268–2275.

22. Bigger J.T. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: targets for treatment// Am. J. Cardiol. — 1983. — Sep 22, Vol. 52 (6). — P. 47C–54C.

23. Bigger J.T. Risk stratification after myocardial infarction// J. Kardiol. — 1985. — Vol. 74, Suppl. 6. — P. 147–157.

24. Bigger J.T. Relation between left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias after myocardial infarction// Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57 (3). — P. 8B–14B.

25. Aiba T., Yamagata K., Shimizu W. Electrophysiologic Study-Guided Amiodarone for Sustained Ventricular Tachyarrhythmias Associated With Structural Heart Diseases// Circ. J. — 2008. — Vol. 72. — P. 88–93.

26. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure// N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352 (20). — P. 225–237.

27. Dopp A.L., Miller J.M., Tisdale J.E. Effect of drugs on defibrillation capacity// Drugs. — 2008. — Vol. 68 (5). — P. 607–630.

28. Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. et al. Comparison of Beta-Blockers, Amiodarone Plus Beta-Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks From Implantable Cardioverter Defibrillators. The OPTIC Study: A Randomized Trial// JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 165–171.

29. Lee C.H., Nam G.-B., Park H.-G. et al. Effects of Antiarrhythmic Drugs on Inappropriate Shocks in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators// Circ. J. — 2008. — Vol. 72. — P. 102–105.

30. De Lima C.E., Filho M.M., Silva R.T. et al. ICD patients with elevated defibrillation threshold: clinical behavior and therapeutic alternatives. ICD patients with elevated defibrillation threshold: clinical behavior and therapeutic alternatives// Arq. Bras. Cardiol. — 2008. — Vol. 90 (3). — P. 160–166.

31. Hohnloser S.H., Dorian P., Roberts R. et al. Effect of Amiodarone and Sotalol on Ventricular Defibrillation Threshold. The Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Trial// Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 104–109.

Впервые статья была опубликована в «Русском медицинском журнале», № 21, 2008.
