1 раз в 3 мес, рентгенологическое исследование должно быть дополнено анализом крови и исследованием ФВД.

– При остром течении болезни по типу синдрома Лефгрена назначаются симптоматические средства (аналгетики, жаропонижающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств). У подавляющего большинства больных на втором визите отмечается улучшение. Следующее обследование (рентгенография, анализ крови, исследование ФВД) – через 2 мес.

При отсутствии положительной динамики через 1 мес после установления диагноза (сохраняются повышение температуры тела, эритема, артралгии, бронхообструкция) проводится рентгенологическое исследование, при прогрессировании лимфаденопатии или отсутствии изменений назначается ГКС-терапия.

ГКС-терапия назначается:

– При всех стадиях саркоидоза с экстраторакальными поражениями. Частота визитов – 1 раз в 3 мес.

– При II, III и IV стадиях саркоидоза. Близкие к норме показатели ФВД при II стадии не должны быть ограничением, так как врач, как правило, не располагает исходными данными ФВД, а риск развития фиброзных изменений в паренхиме легких достаточно высок. Частота визитов – 1 раз в 3 мес.

Дозы ГКС и режимы терапии

Рекомендуемые в большинстве источников литературы дозы преднизолона в пределах 20-40 мг соответствуют категории средних. С нашей точки зрения, они должны быть унифицированы применительно к массе тела больных так, как это сделано в международных соглашениях по другим заболеваниям [5]. В частности, средней дозой преднизолона считают 0,5 мг/кг так называемой тощей массы тела (без учета жировой клетчатки – приблизительно на 15% меньше). В среднем суточная доза преднизолона составляет 30 мг, метилпреднизолона – 24 мг. Эту дозу пациент принимает в течение первого месяца, затем постепенно снижает до достижения к концу третьего месяца лечения дозы, равной 0,25 мг/кг (15 мг преднизолона, 12 мг метилпреднизолона). В последующие три месяца проводится постепенное снижение дозы до 0,125 мг/кг к концу шестого месяца и полной отмены к концу девятого.

При отсутствии эффекта или прогрессировании болезни на фоне лечения рекомендуется комбинированная терапия ГКС и цитостатиками. Из группы цитостатических средств используются азатиоприн (2 мг/кг в сутки; максимальная доза – 150 мг в сутки; лечение начинают с 25 мг, увеличивая дозу на 25 мг каждые 2 недели до достижения максимальной дозы) или циклофосфамид (2 мг/кг в сутки; максимальная доза – 150 мг в сутки; лечение начинают с 25 мг, увеличивая дозу на 25 мг каждые 2 недели до достижения максимальной дозы).

Вместе с тем наш опыт показывает, что из-за побочных действий (тромбоцитопения) только единицы больных достигают максимальной дозы препарата. Обычная лечебная доза составляет в среднем 100 мг в сутки как для азатиоприна, так и для циклофосфамида.

Метотрексат вследствие потенциального пневмотоксического действия, циклоспорин А и хлорамбуцил из-за общей токсичности при интерстициальных заболеваниях легких не рекомендуются.

Важнейшим компонентом лечебного процесса является мониторинг нежелательных эффектов терапии.

До начала терапии пациенты должны быть информированы о потенциальном риске и побочных эффектах кортикостероидной и цитостатической терапии. Большинство больных переносят терапию ГКС удовлетворительно. Однако у части пациентов (в основном при использовании высоких доз) развиваются побочные эффекты и осложнения, такие как пептическая язва желудка, катаракта, повышение внутриглазного давления, гипертензия, эндокринные и метаболические нарушения (ожирение, лунообразность лица, расстройство менструального цикла, импотенция, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, вторичная недостаточность надпочечников). Серьезными осложнениями являются повреждения костно-мышечной системы – остеопороз, компрессионные переломы позвоночника, асептический некроз головки бедренной и плечевой кости, миопатия. В более поздние сроки лечения могут повреждаться диафрагмальная и межреберные мышцы, что осложняет оценку эффективности терапии. Психические нарушения включают эйфорию, депрессию, у пожилых людей может развиться психоз. Особое значение имеют методы профилактики остеопороза у женщин в период менопаузы, у которых даже относительно короткий курс терапии ГКС (от 3 до 6 мес) может вызвать уменьшение костной массы.

Лечение циклофосфамидом и азатиоприном требует еженедельного контроля количества лейкоцитов и тромбоцитов крови. Если количество лейкоцитов уменьшается до уровня ≤4000/мм^3, а содержание тромбоцитов – ниже 100 000/мм^3, лечение следует приостановить или немедленно уменьшить дозу на 50%. Контроль темпов восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов проводится еженедельно. Если восстановления не наблюдается, цитостатики следует отменить до достижения нормализации клеточного состава крови.

Азатиоприн характеризуется более выраженным гепатотоксическим действием. В связи с этим пациентам, принимающим азатиоприн, необходимо ежемесячно определять уровень трансаминаз. Лечение следует приостановить или уменьшить дозу в случаях, когда содержание аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза превышает нормальный уровень.

У больных, принимающих циклофосфамид, иногда развивается геморрагический цистит. С целью его профилактики рекомендуется обильное питье с ежемесячным контролем количества эритроцитов в моче.

Таким образом, терапия ГКС и цитостатиками сопряжена с риском развития серьезных побочных явлений и осложнений. В связи с этим и лечащий врач, и больной должны быть готовы к возможным нежелательным эффектам терапии. При этом необходимо учесть, что нет универсальных схем борьбы с нежелательными эффектами кортикостероидной и цитостатической терапии. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход, и только искусство врача, понимание и терпение больного могут быть залогом успеха.

Литература

1. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. – 560 с.
2. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство [Текст] / Под ред. Н.А. Мухина. – Москва: Литтерра, 2007. – 432 с.
3. Фещенко Ю.І. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми [Текст] / Ю.І. Фещенко, Л.М. Процик, Ю.О. Чередник // Укр. пульмонол. журнал. – 2006. – № 3 – С. 5-10.
4. Шмелев Е.И. Саркоидоз [Текст] / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. – № 2. – С. 3-10.
5. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 646-664.
6. Hunninghake G.W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis [Text] / G.W. Hunninghake et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999. – Vol. 16. – P. 149-173.
7. James D.G. Epidemiology [Text] / D.G. James, ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. New York: Marcel Dekker Inc., 1994.

Возможности коррекции метаболизма оксида азота при нарушениях легочного кровообращения

По материалам научно-практической конференции «ХОЗЛ – пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», 18 марта 2010 года, г. Киев

О возможностях применения донаторов оксида азота в лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями легочного кровообращения, рассказал доктор медицинских наук, профессор Анатолий Иванович Ячник (ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»), доклад которого прозвучал на научно-практической конференции «ХОЗЛ – пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», состоявшейся 18 марта в Киеве.

Вторая половина XX столетия ознаменовалась новыми открытиями в области медицины и физиологии: в кардиологии группу известных и эффективных препаратов (нитраты, сиднонимины) дополнили селективные β-блокаторы; были открыты и изучены свойства новых вазоактивных соединений, синтезируемых в организме человека, существенно изменилась оценка роли таких факторов жизнедеятельности человека; как физические нагрузки, стресс, гипоксия. Что может объединять эти различные по своей сути факторы и состояния? Ответ один – оксид азота.

Активный интерес к роли оксида азота в организме животных и человека возник в середине 80-х годов прошлого столетия, и уже через несколько лет было открыто немало важнейших физиологических функций этой молекулы. В 1992 г. она была названа журналом Science молекулой года, а в 1998 г. трое американских ученых Роберт Ферчготт, Ферид Мюрад и Луис Игнарро получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы.

К NO-зависимым физиологическим процессам сегодня относят релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, передачу нервных импульсов, высшую нервную деятельность (память, обучение), выделение гистамина тучными клетками, перистальтику кишечника, эректильную функцию, активность натуральных киллеров. И это далеко неполный список.

Влиять на метаболизм оксида азота в организме человека в настоящее время можно с помощью лекарственных средств трех групп:

– донаторы оксида азота: нитраты (нитроглицерин), неорганические нитросоединения (натрия нитрит), сиднонимины (молсидомин, линсидомин), L-аргинин;

– стимуляторы синтеза оксида азота: β-адреноблокатор небиволол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, интерфероны, препараты магния, блокаторы М-холинорецепторов, динитрозильные комплексы железа и др.;

– ингибиторы синтеза оксида азота: глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и др.

При этом наибольшее внимание уделяется такому донатору оксида азота, как L-аргинин, так как эта частично незаменимая аминокислота является единственным субстратом для синтеза оксида азота в организме человека.

Кардиология – одно из наиболее перспективных направлений, в котором применяются лекарственные средства, влияющие на метаболизм оксида азота, так как NO является физиологическим ангиопротектором и вазодилататором. Механизм физиологической ангиопротекции NO: снижение адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке и их повреждающего действия на эндотелий сосудов; снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и патологического ремоделирования стенки сосуда; угнетение агрегации тромбоцитов и пристеночного тромбообразования. Механизм физиологической вазодилатации NO: образующийся из L-аргинина NO активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез цГМФ, который в свою очередь обусловливает вазодилатацию.

В пульмонологии L-аргинин используют при следующих нозологических формах: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия, послеоперационная легочная гипертензия, легочная гипертензия новорожденных, легочная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия и узелковый периартериит). В ряде крупных исследований было показано, что применение L-аргинина у больных с легочной гипертензией способствует снижению систолического давления в легочной артерии более чем на 20%, среднего давления в ней – на 9% и более, легочного сосудистого сопротивления – более чем на 15%.

В Украине представлено несколько препаратов L-аргинина. Особого внимания среди них заслуживает Тивортин («Юрия-Фарм», Украина), содержащий оптимальную суточную дозу L-аргинина.

К областям лечебного применения Тивортина относятся:

– кардиология и ангиология (атеросклероз сосудов сердца и головного мозга, атеросклероз периферических сосудов, в том числе с проявлениями перемежающей хромоты, диабетическая ангиопатия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, состояния после перенесенных острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, миокардиопатия, хроническая сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия, стенокардия);

– пульмонология (идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия);

– гепатология (острый и хронический гепатит различной этиологии);

– акушерство (задержка развития плода и преэклампсия).

Тивортин представляет собой 4,2% раствор L-аргинина гидрохлорида для инфузий (100 мл), Тивортин аспартат – раствор для приема внутрь (во флаконах по 100 и 200 мл), 5 мл которого содержит 1 г L-аргинина аспартата.

Две формы выпуска позволяют проводить более удобную для пациентов ступенчатую схему лечения донаторами оксида азота (переход с парентерального введения препарата на пероральный), которая без ущерба для клинической эффективности позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре и продолжить лечение в амбулаторных условиях. Схема лечения при этом выглядит следующим образом:

– 1-й этап: Тивортин 4,2% раствор для инфузии 100 мл в/в капельно в течение 7-10 дней;

– 2-й этап: Тивортин аспартат по 5 мл перорально 3-8 раз в сутки в течение 8-15 дней.

При необходимости длительность лечения может быть продолжена, например при постэмболической легочной гипертензии курс лечения составляет 2-3 месяца.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***