

Линезолид и гликопептидные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*

Линезолид является препаратом выбора в лечении больных нозокомиальной пневмонией, индуцированной метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA). Представители Американской коллегии пульмонологов провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалась эффективность линезолида и гликопептидных антибиотиков (ванкомицина, тейкопланина) в лечении пневмонии, вызванной MRSA. Поиск РКИ был проведен в базах данных MEDLINE, Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований. Детальному анализу подвергли результаты 8 РКИ с общим количеством пациентов 1641 человек. В качестве конечных точек оценивали показатели летальности, клиническую и микробиологическую эффективность препаратов.

Оказалось, что линезолид не превосходил гликопептидные антибиотики ни по клинической (относительный риск – ОР – 1,04; 95% ДИ 0,97-1,11; $p=0,28$), ни по микробиологической эффективности (ОР 1,13; 95% ДИ 0,97-1,31; $p=0,12$), а также не влиял на показатель летального исхода (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69-1,18; $p=0,47$). Межгрупповой анализ не выявил достоверных различий в клинической эффективности линезолида ($p=0,07$) у MRSA-инфицированных пациентов (ОР 1,23; 95% ДИ 0,97-1,57; $p=0,09$) и MRSA-негативных больных (ОР 0,95; 95% ДИ 0,83-1,09; $p=0,48$). Риск развития нежелательных явлений у лиц, получавших линезолид, не отличался от такового у принимавших гликопептидные антибиотики (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86-1,07; $p=0,48$).

Таким образом, результаты РКИ не подтверждают преимущества данного препарата по сравнению с гликопептидными антибиотиками в лечении нозокомиальной пневмонии. Авторы метаанализа считают, что выбор антибактериального препарата при лечении больных нозокомиальной пневмонией, вызванной MRSA, должен базироваться на сведениях о резистентности микробной флоры к антибиотикам, стоимости лекарственного средства, наличии необходимой формы выпуска препарата.

Walkey A. et al. *Chest*. 2011, Vol. 139. P. 51148-51155

Влияние курения на метаболизм варфарина: результаты метаанализа

Ранее неоднократно высказывались предположения, что курение может существенно влиять на метаболизм варфарина вследствие нарушения трансформации полициклических ароматических углеводородов. Таиландские ученые провели систематический обзор статей, опубликованных с 1966 по 2008 год, посвященных изучению влияния курения на метаболизм варфарина в Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований, в базах данных PubMed, Embase, CINAHL, AMED, PsycINFO, IPA.

После тщательной оценки дизайна исследований, использованных конечных точек, уровня полученных доказательств из проведенных 1240 испытаний в метаанализ были включены 1 экспериментально-фармакокинетическое и 12 межгрупповых исследований. По данным метаанализа, увеличение суточной дозировки варфарина было необходимо 12,13% курящих пациентов (95% ДИ 6,999-17,265; $p<0,001$); в течение недели курильщики принимали его на 2,26 мг больше, чем некурящие больные (95% ДИ 2,529-7,042; $p=0,355$). После проведения дополнительного анализа 4 исследований и введения поправки на фармакокинетические особенности оказалось, что курение ассоциировано с повышением необходимой дозы варфарина на 13,21% (95% ДИ 8,59-17,83%; $p<0,001$). Результаты экспериментально-фармакокинетического исследования предоставили теоретическое обоснование полученным данным.

Авторы метаанализа пришли к выводу, что курение может ускорять метаболизм варфарина, снижая тем самым антикоагулянтное действие препарата. S. Nathisuwan и соавт. рекомендуют продолжать мониторинг показателей международного нормализованного отношения у больных, решивших отказаться от курения и продолжающих принимать варфарин.

Nathisuwan S. et al. *Chest*. 2011, Vol. 139. P. 51130-51139

Эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы-4 в лечении ХОЗЛ: данные Кокрановского систематического обзора

Кокрановская группа по изучению заболеваний дыхательных путей (Cochrane Airways Group) опубликовала систематический обзор, посвященный изучению эффективности нового класса лекарственных средств – ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) рофлумиласта, циломиласта – в лечении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Поиск РКИ был проведен в специализированном регистре Кокрановской группы по изучению заболеваний дыхательных путей. В систематический обзор включали исследования, сравнивавшие эффективность ингибиторов ФДЭ-4 с плацебо; окончательному анализу были подвергнуты результаты 23 РКИ, 9 из них были посвящены изучению влияния рофлумиласта (общее количество пациентов – 9211 человек), 14 – анализу эффективности циломиласта (общее количество пациентов – 6457 человек). Продолжительность исследований не превышала одного года.

Оказалось, что назначение ингибиторов ФДЭ-4 способствовало значительному увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по сравнению с плацебо (на 45,59 мл; 95% ДИ 39,15-52,03) независимо от тяжести ХОЗЛ, проведения дополнительной терапии. Представители Кокрановской группы зафиксировали незначительное улучшение качества жизни больных ХОЗЛ на фоне приема ингибиторов ФДЭ-4 (изменение в показателях респираторного опросника больницы Святого Георгия -1,04; 95% ДИ от -1,66 до -0,41), что, однако, не сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке. Лечение ингибиторами ФДЭ-4 способствовало уменьшению количества обострений ХОЗЛ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,72-0,85). Большинство пациентов, принимавших рофлумиласт или циломиласт, не отмечали развития серьезных нежелательных явлений; наиболее частыми несерьезными

побочными эффектами были головная боль и гастроинтестинальные нарушения; кроме того, прием рофлумиласта сопровождался снижением массы тела.

Таким образом, ингибиторы ФДЭ-4 превосходят плацебо не только в нормализации функции легких, уменьшении частоты обострений у больных ХОЗЛ, но и в улучшении качества жизни. J. Chong и соавт. считают необходимым проведение долгосрочных исследований для изучения влияния рофлумиласта, циломиласта на показатели летальности, затрат системы здравоохранения на лечение больных ХОЗЛ.

Chong J. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Is.5. DOI: 10.1002/14651858

Снижение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе провоцирует появление стридорозного дыхания у больных бронхиальной астмой, имеющих избыточную массу тела

Известно, что больные ожирением чаще страдают от бронхиальной астмы (БА), чем пациенты с нормальной массой тела, а маркером наличия воспалительного процесса в дыхательных путях у лиц с избыточной массой тела является количество выдыхаемого оксида азота (NO). Ученые из Гетеборгского университета (Швеция) провели популяционное исследование, в котором изучали изменение клинических проявлений БА у больных ожирением / с нормальной массой тела в зависимости от концентрации NO в выдыхаемом воздухе.

В эксперименте приняли участие 2187 жителей г. Гетеборга (Швеция) в возрасте от 25 до 74 лет, ранее рандомизированных для проведения испытания INTERGENE. Все пациенты заполнили респираторный опросник, сдали кровь для определения уровня IgE (маркера атопии), выполнили необходимые инструментальные тесты (оценку функции внешнего дыхания, биоэлектрический импеданс, измерение концентрации NO в выдыхаемом воздухе).

Как показали результаты исследования, появление сухих свистящих хрипов у пациентов с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ) сопровождалось увеличением содержания NO в выдыхаемом воздухе, а также ростом уровня IgE в сыворотке крови. Ученые отметили снижение концентрации NO в выдыхаемом воздухе у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м², жаловавшихся на стридорозное дыхание, по сравнению с пациентами с ожирением, жалобы на сухие свистящие хрипы у которых отсутствовали (соответственно, 16,1 vs 19,1 частей на млн; $p<0,01$). Распространенность атопии в обеих подгруппах была одинаковой (25,0 vs 20,7%; $p=0,4$). У 395 (19%) пациентов, предъявлявших жалобы на стридорозное дыхание, зафиксирована негативная корреляционная связь между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе и значениями ИМТ, соотношением окружности талии и окружности бедер, количеством жировой ткани.

S. Verg и соавт. пришли к выводу, что одной из главных причин многообразия клинической симптоматики БА является изменение концентрации NO в выдыхаемом воздухе; снижение уровня NO у больных БА с ожирением провоцирует появление сухих свистящих хрипов.

Berg C. et al. *Chest*. 2011, Vol. 139. P. 51109-51116

Остеопонтин – маркер идиопатической легочной гипертензии

Ученые из Ганноверского медицинского университета (Германия) предположили, что по содержанию остеопонтина в плазме крови можно определить степень тяжести идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) и оценить прогноз заболевания.

Пациенты с ИЛГ были разделены на две когорты – ретроспективного ($n=70$) и проспективного ($n=25$) наблюдения; контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев. В каждой когорте пациентов определяли их толерантность к физической нагрузке, оценивали содержание остеопонтина в плазме крови и концентрацию N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), исследовали уровень мочевой кислоты и С-реактивного белка, рассчитывали показатели выживаемости больных.

Проанализировав полученные результаты, ученые определили, что у больных ИЛГ исходные уровни остеопонтина были выше, чем у лиц контрольной группы ($50,2 \pm 35,9$ vs $23,7 \pm 2,8$ нг/мл; $p<0,0001$). Концентрация остеопонтина как в ретроспективной, так и в проспективной когортах коррелировала со средним давлением в правом предсердии и уровнем NT-proBNP. Содержание остеопонтина в сыворотке крови пациентов, вошедших в состав когорты ретроспективного наблюдения, зависело от возраста больного ($r=0,3$; $p=0,02$), результатов теста с 6-минутной ходьбой ($r=0,4$; $p=0,05$), функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA ($r=0,4$; $p=0,001$). Независимым предиктором смертности пациентов с ИЛГ была признана сывороточная концентрация остеопонтина ($p=0,02$). Выживаемость больных с нормальным содержанием остеопонтина через 1 год составила 100%, через 3 года – 77%. Показатели выживаемости у пациентов с высоким уровнем остеопонтина ($\geq 34,5$ нг/мл) были значительно ниже: 80 и 51% соответственно.

J. Lorenzen и соавт. пришли к выводу, что можно оценивать прогноз заболевания с учетом уровня остеопонтина.

Lorenzen J. et al. *Chest*. 2011, Vol. 139. P.51010-51017

Риск развития переломов у больных ХОЗЛ, принимающих ингаляционные кортикостероиды: результаты метаанализа

Британские ученые опубликовали результаты метаанализа, посвященного оценке риска развития переломов у больных ХОЗЛ, получающих ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Поиск РКИ был проведен в базах данных MEDLINE, EMBASE. Авторы систематического обзора отбирали РКИ, в которых изучалась вероятность развития переломов при приеме будесонида или флутиказона по сравнению со стандартной терапией ХОЗЛ. В метаанализ были включены 16 РКИ (в 14 исследованиях применяли флутиказон, в 2 – будесонид) с общим количеством пациентов 17 513 человек и 7 обзорных исследований с общим количеством участников 69 тыс. человек. По данным РКИ, применение ИКС сопровождалось увеличением риска развития переломов. Анализ результатов обсервационных исследований зафиксировал увеличение риска развития переломов у больных, получающих ИКС (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12-1,32; $p<0,001$; $I^2=37\%$). Увеличение дозы ИКС, эквивалентное 500 мкг беклометазона, сопровождалось повышением риска переломов на 9% (ОР 1,09; 95% ДИ 1,06-1,12; $p<0,001$).

Авторы метаанализа сделали вывод, что длительное применение флутиказона и будесонида сопряжено с незначительным, но статистически достоверным увеличением риска развития переломов у больных ХОЗЛ.

Loke Y. et al. *Thorax*. doi:10.1136/thx.2011.160028

Подготовила Лада Матвеева

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Социальная акция «Оранжевый День» охватила 9 населенных пунктов Украины

25 мая 2011 г. в Украине в 6-й раз состоялась социальная акция «Оранжевый День». В рамках мероприятия одновременно в 9 населенных пунктах Украины – г. Киев, Одессе, Львове, Харькове, Севастополе, Николаеве, Днепропетровске (Днепропетровская обл.), а также в пгт Новотроицкое (Донецкая обл.) и с. Головинцы (Хмельницкая обл.) – были проведены работы по озеленению и благоустройству территорий парков, детских и медицинских учреждений.

Социальная акция «Оранжевый День» была организована в рамках программы корпоративной социальной ответственности компании «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина». В ней приняли участие около 300 сотрудников «ГлаксосмитКляйн» в Украине и партнеров компании.

В течение дня участники мероприятия занимались озеленением и благоустройством территорий общественных учреждений. В столице добровольцы провели работы по озеленению и уборке территории Национального ботанического сада им. Н.Н. Гришко НАН Украины. При поддержке активистов социальной акции «Оранжевый День» и компании «ГлаксосмитКляйн» была создана новая экспозиция «Вересковый сад».

В других областях Украины в рамках социальной акции «Оранжевый День» также были

проведены работы на территориях общественных учреждений. Добровольцы приняли участие в мероприятиях по озеленению и благоустройству территории и ремонтных работах в Городской клинической больнице № 3 г. Одессы, Львовском дошкольном детском доме № 1, 1-й Областной детской клинической больнице г. Харькова, Севастопольском детском доме № 1, Городской детской поликлинике № 1 г. Николаева, Детской городской больнице г. Днепропетровска, Новотроицкой школе-интернате I-II ст. и школе-интернате для детей-сирот в с. Головинцы.

«Социальная акция «Оранжевый День» проходит в Украине с 2004 г. За это время сотрудники и партнеры нашей компании провели работы на территориях 35 детских, медицинских и общественных учреждений, – прокомментировала и.о. генерального директора компании «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина» Татьяна Мирошниченко. – Наши старания могут быть полезными все большему количеству людей. Мы благодарны всем, кто поддерживает нас в этом стремлении».

Справка

«Оранжевый День» (Orange day) – глобальная социальная акция, которую ежегодно проводит фармацевтическая компания «ГлаксосмитКляйн» во всем мире. Это

один полный рабочий день, в который деятельность сотрудников всех подразделений в разных странах направлена на помощь обществу.



компании. Эти социальные действия предоставляют возможность сотрудникам компании уделить время и энергию для активного участия, помощи и поддержки местных сообществ.

В Украине акция «Оранжевый День» проводится ежегодно начиная с 2004 г. За всю ее историю добровольцы проводили ремонтные работы, занимались озеленением, благоустройством и уборкой городских территорий и принадлежащих общественным учреждениям.

Компания «ГлаксосмитКляйн»

Один из мировых лидеров среди компаний, которые занимаются научными исследованиями в области фармацевтики и здравоохранения, посвящает свою деятельность улучшению качества жизни людей, помогая людям делать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше.

Дополнительная информация доступна на сайте www.gsk.ua.

GNR/12/UA/25.05.2011/4972



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Мезенхимальные стромальные клетки в бронхоальвеолярном содержимом как маркер облитерирующего бронхиолита

Ученые из Мичиганского университета (США) предположили, что обнаружение мезенхимальных стромальных клеток в бронхоальвеолярном содержимом свидетельствует о развитии фиброзирующего процесса в стенках бронхиол.

Для подтверждения выдвинутой теории американские ученые исследовали 405 образцов бронхоальвеолярной жидкости, полученных от 162 больных, перенесших трансплантацию легких. В раннем посттрансплантационном периоде количество мезенхимальных клеток (колониобразующих единиц – КОЕ) в бронхоальвеолярной жидкости было оптимальным. L. Bardi и соавт. установили, что при снижении численности популяции мезенхимальных клеток в 0,4 раза через 3 мес после трансплантации легких можно ожидать развития облитерирующего бронхиолита ($p=0,0001$). Появление клинических признаков облитерирующего бронхиолита через 365 дней от момента аллотрансплантации можно прогнозировать при увеличении количества КОЕ в 2,11 раза ($p=0,02$). Гистологическое подтверждение диагноза облитерирующего бронхиолита сопровождалось 2,62-кратным повышением количества КОЕ ($p=0,05$) в бронхоальвеолярной жидкости; при выявлении признаков пневмосклероза уровень КОЕ возрастал в 2,7 раза ($p=0,0003$). Обнаружение в образцах бронхоальвеолярной жидкости, полученной через 6 мес после трансплантации легких, большого количества мезенхимальных стромальных клеток ассоциировалось с высоким риском развития фиброзирующего процесса в стенках бронхиол (отношение рисков, ОР 5,61; 95% ДИ 3,03-10,38; $p<0,0001$).

Таким образом, развитие облитерирующего бронхиолита у больных, перенесших аллотрансплантацию легких, можно прогнозировать по выявлению мезенхимальных стромальных клеток в бронхоальвеолярном содержимом.

Badri L. et al.

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 1062-1070

Легочная гипертензия – фактор риска первичной дисфункции трансплантата легких у больных идиопатическим пневмосклерозом

Течение идиопатического пневмосклероза часто осложняется повышением давления в легочных артериях. Ученые из Пенсильванского университета (США) попытались установить взаимосвязь между давлением в легочных артериях и первичной дисфункцией трансплантата легких у больных идиопатическим пневмосклерозом.

J. Christie и соавт. проанализировали состояние 126 больных, перенесших трансплантацию легких по поводу идиопатического пневмосклероза. Первичной конечной точкой исследования было развитие первичной дисфункции трансплантата 3 степени в течение 72 ч после трансплантации легких.

Оказалось, что среднее давление в легочной артерии у пациентов с первичной дисфункцией трансплантата было выше, чем у больных без признаков данной патологии: $38,5 \pm 16,3$ vs $29,6 \pm 11,5$ мм рт. ст. соответственно ($p=0,001$). При увеличении среднего давления в легочной артерии на 10 мм рт. ст. риск развития первичной дисфункции трансплантата возрастал в 1,64 раза (95% ДИ 1,18-2,26; $p=0,003$).

Christie J. et al.

CHEST. 2011. 139: 4741-743

Активация тромбоцитов и сердечно-сосудистый риск у больных ХОЗЛ

У больных ХОЗЛ часто диагностируют сопутствующую патологию со стороны сердечно-сосудистой системы. Ученые из Эдинбургского университета (Великобритания) предположили, что высокий сердечно-сосудистый риск у больных ХОЗЛ может быть обусловлен активацией тромбоцитов.

Для подтверждения высказанной гипотезы было обследовано 30 больных ХОЗЛ и 16 здоровых добровольцев. Агрегацию тромбоцитов с моноцитами, уровень экспрессии Р-селектина у больных ХОЗЛ определяли при обострении заболевания и через 2 нед после выписки из стационара.

Оказалось, что у больных ХОЗЛ в крови циркулирует большее количество комплексов тромбоцит-моноцит, чем у здоровых добровольцев (соответственно $25,3 \pm 8,3$ vs $19,5 \pm 4,0\%$; $p=0,01$). Активация тромбоцитов значительно возрастала при обострении ХОЗЛ по сравнению со стабильным течением заболевания (соответственно $32,0 \pm 11,0$ vs $25,5 \pm 6,4\%$; $p=0,03$).

Авторы исследования полагают, что новые стратегии лечения больных ХОЗЛ будут направлены на ингибирование агрегации тромбоцитов в качестве профилактики возникновения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Maclay J. et al.

Thorax 2011. doi:10.1136/thx.2010.157529

Сопутствующая патология у больных раком легкого увеличивает вероятность развития цисплатининдуцированной нефротоксичности

Группа венгерских ученых изучала риск развития цисплатининдуцированного поражения почек у больных раком легкого в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета). В исследовании приняли участие 242 пациента с раком легкого, у которых сывороточная концентрация креатинина до проведения химиотерапии была в рамках нормативных значений. Функцию почек повторно оценивали после завершения 1-4 циклов терапии цисплатином.

Среди больных раком легкого, не имевших сопутствующей патологии, цисплатининдуцированное поражение почек диагностировали у 7,5% ($n=80$) пациентов. В подгруппе больных сахарным диабетом нефротоксическое действие цисплатина зарегистрировали у 20,9% ($n=110$) пациентов; в подгруппе участников с несколькими коморбидными заболеваниями цисплатининдуцированная нефротоксичность имела место у 30,8% ($n=52$) пациентов.

Таким образом, наличие сопутствующей патологии у больных раком легкого увеличивает вероятность развития цисплатининдуцированной нефротоксичности.

Mathe C. et al.

ERJ. 2011. 37: 4888-4894

Подготовила Лада Матвеева