

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Е.Н. Скепьян

**Лекарственные средства, применяемые
для базисной противовоспалительной терапии и
иммунореабилитации детей
с бронхиальной астмы**

Методическое пособие

Минск 2014

Автор:

Скепьян Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Рецензенты

Доктор медицинских наук, профессор 2-ой кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета В.А. Кувшинников

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии и геронтологии с курсом аллергологии и профпатологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» Т.В. Барановская

Автор: Скепьян, Е.Н.

С43 Лекарственные средства, применяемые для базисной противовоспалительной терапии и иммунореабилитации детей с бронхиальной астмой: учебно-методическое пособие / Е.Н. Скепьян. - Минск: БГМУ, 2014. – 56 с.

Представлены данные о клинико-фармакологических особенностях применения ингаляционных глюкокортикоидов; стабилизаторов клеточных мембран; антагонистов лейкотриеновых рецепторов; IgG1 антитела, связывающих IgE, а также об особенностях назначения средств базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы в зависимости от возраста ребенка, нарушений функции печени, почек, взаимодействий с лекарственными средствами.

Методическое пособие предназначено для студентов старших курсов педиатрического и лечебного факультетов медицинского университета, врачей-педиатров, терапевтов, врачей общей практики, врачей-аллергологов, реабилитологов.

ВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (далее БА) - хроническое заболевание дыхательных путей, основу которого составляют хроническое аллергическое воспаление сопровождающееся гиперреактивностью и обструкцией бронхов.

БА встречается как у взрослых, так и у детей, при этом число пациентов с БА в мире составляет от 5 до 10% населения. В нашей стране как и во многих странах заболеваемость увеличивается. В Республике Беларусь в 2012 году общая заболеваемость бронхиальной астмой составила 0,79% (в 2007 году – 0,57%). Наблюдаемые в Республике Беларусь тенденции к увеличению количества случаев БА полностью укладываются в прогноз, сделанные Всемирной организацией здравоохранения. По данным медицинской статистики в 2010 году в Минске было зарегистрировано 12,2 тысяч взрослых и около 5 тысяч детей, страдающих от БА. Из этого числа 490 взрослым и 415 детям диагноз был поставлен впервые.

Данные эпидемиологического обследования свидетельствуют о поздней постановке диагноза и гиподиагностике БА, особенно у детей младшей возрастной группы, поскольку в одних случаях БА не распознается, а в других – за нее принимают другое страдание.

В странах СНГ и за рубежом достигнут большой прогресс в понимании и лечении БА как хронического аллергического воспаления бронхов, разработанная патогенетически обоснованная базисная терапия. В настоящее время врачи в своей работе используют национальные протоколы, соглашения по диагностике и лечению астмы у взрослых и у детей. Однако, результаты различных исследований (AIR CEE и др.) показали, что терапия, проводимая больным БА, часто не позволяет достигнуть основных целей лечения, определенных программой GINA, из-за отсутствия пикфлоуметров, необходимых лекарств, психологической осознанности пациентов и других факторов. При этом остается крайне актуальной терапия БА, направленная на обеспечение контроля за течением заболевания, предупреждение пароксизмальных реакций, поиск альтернативных и перспективных медикаментозных средств.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лекарственные средства (далее - ЛС), контролирующее течение заболевания, принимаются ежедневно и длительно, что позволяет достичь и поддерживать ремиссию бронхиальной астмы (далее – БА). К этой группе препаратов относятся лекарственные средства, уменьшающие активность хронического персистирующего аллергического воспаления:

- ингаляционные и системные глюкокортикоиды (далее - ИГК и СГ);
- ингаляционные глюкокортикоиды + β_2 -агонисты длительного действия;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (далее АЛ);
- стабилизаторы клеточных мембран;
- продолжительные теофиллины;
- препараты моноклональных антител: IgG1 антитела связывающие IgE.

В настоящее время наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикоиды.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Ингаляционные глюкокортикоиды являются мощными противоаллергическими, противовоспалительными, антипролиферативными лекарственными препаратами и согласно отечественным и международным рекомендациям используются для базисной противовоспалительной терапии сезонного и круглогодичного ринита, персистирующей формы бронхиальной астмы (уровень доказательности А), хронических заболеваний легких у детей. Системные глюкокортикоиды применяются для неотложной помощи при острых аллергических реакциях (отеке Квинке, ангионевротическом отеке, анафилактическом шоке, обострениях БА).

Преимуществами ингаляционной фармакотерапия являются:

доставка ИГК непосредственно в дыхательные пути;
более быстрое достижение эффективной концентрации ЛС в бронхах;
применение значительно меньших доз ИГК, чем при системном введении;
меньший риск развития нежелательных эффектов глюкокортикоидов.

При регулярном применении ИГК симптомы БА становятся менее выраженными к 3—7-му дню лечения. При недостаточной эффективности стандартной ингаляционной терапии назначают высокие дозы ИГК. В этом случае возможно угнетение функции коры надпочечников, поэтому пациентам выдают «стероидную карточку» и в стрессовых ситуациях (например, перед оперативным вмешательством, при инфекционном заболевании или усилении бронхokonстрикции, когда возникает необходимость в более высоких дозах препаратов и снижена доставка препарата в бронхи малого калибра) профилактически вводят системные ГК.

Применение ИГК у детей старше 5 лет. Исследования эффекта препаратов в зависимости от дозы и титрования доз препаратов у детей показали выраженное и быстрое уменьшение выраженности симптомов и улучшение показателей функции легких при использовании низких доз ИГК (например, 100–200 мкг будесонида в сутки) и достижение контроля над заболеванием при использовании таких доз у большинства пациентов с легкой БА. Некоторым больным для достижения оптимального контроля над астмой и защиты от симптомов БА, вызванной физической нагрузкой, требуется применение более высоких доз (400 мкг/сут). Лишь небольшая часть пациентов нуждается в назначении высоких доз ИГК. У детей в возрасте старше 5 лет поддерживающая терапия ингаляционными ГК устраняет симптомы БА, уменьшает частоту обострений и число госпитализаций, улучшает качество жизни, функцию легких, уменьшает бронхиальную гиперреактивность и бронхokonстрикцию, вызванную физической нагрузкой. Контроль симптомов и улучшение функции легких отмечаются быстро (через 1–2 нед), хотя для максимально выраженного снижения бронхиальной гиперреактивности может потребоваться более длительное лечение (в течение месяцев) и иногда более высокие дозы препаратов.

В случае отмены ИГК контроль над БА ухудшается через несколько недель или месяцев.

Применение ИГК у детей 5 лет и младше. Терапия ингаляционными ГК у детей в возрасте 5 лет и младше обычно обеспечивает такие же клинические эффекты, как и у старших детей, однако зависимость эффекта от дозы в младшей возрастной группе изучена хуже. Величина клинического ответа на ИГК может зависеть от выбора ингалятора и способности ребенка правильно им пользоваться. При использовании спейсера суточные дозы ≤ 400 мкг будесонида (или эквивалентные) обеспечивают эффект, близкий к максимальному, у большинства пациентов. Применение ИГК не избавляет от БА; ее симптомы возобновляются в случае прекращения терапии. Результаты интермиттирующей терапии системными или ингаляционными ГК у детей с преходящими эпизодами свистящих хрипов, обусловленными вирусной инфекцией, остаются противоречивыми. Хотя в некоторых исследованиях, включавших детей старшего возраста, был показан небольшой эффект такой терапии, в исследовании, включавшем детей младшего возраста, не отмечено влияния данной терапии на наличие свистящих хрипов. Не получено данных в пользу поддерживающей терапии низкими дозами ИГК для профилактики преходящих хрипов у детей раннего возраста.

К ингаляционным глюкокортикоидам относятся: беклометазона дипропионат (кленил), флунизолит, триамцинолон, флутиказон (фликсотид), будезонид (будекорт, пульмикорт), циклесонид (альвеско).

Интраназально в виде спреев применяются: беклометазона дипропионат (насобек), флутиказон (фликсоназе), будезонид (будекорт), мометазона дипропионат (назонекс).

Фармакокинетика ИГК представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов

ЛС	Местная противовоспалитель-	Системная биодоступность (%)	$T_{1/2}$ (ч)	Эффект первого прохождения
----	-----------------------------	------------------------------	---------------	----------------------------

	ная актив- ность, ед.			через печень, %
Беклометазон	5	15-20	0,5	70
Флунизолид	>1	20	1,6	-
Триамцинолон	1	10,6-23	1,4 -2	80-90
Будесонид	10	10	2,0-2,8	90
Флутиказон	10	<1,0	3,1	99

Глюкокортикоидные препараты / Страчунский Л. С., Козлов С. Н.// Клиническая фармакология - врачу. - Смоленск, СГМА, 1997. - 64 с.

Эффект ИГК развивается медленно, в течение 1 недели, а максимальное действие отмечается примерно через 6 недель от начала терапии. В случае отмены ИГК контроль над БА ухудшается через несколько недель или месяцев.

При ингаляционном введении только 10-20% ИГК достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. Системная абсорбция возможна при любой форме введения (эндобронхиальной, интраназальной, ингаляциях через рот). После всасывания в желудочно-кишечном тракте значительная часть препарата подвергается пре-системному метаболизму. Риск системных побочных эффектов зависит от дозы и активности препарата, его биодоступности, всасывания в кишечнике, метаболизма при первом прохождении через печень, периода полувыведения и типа ингалятора. При использовании спейсера степень проникновения ЛС в бронхи увеличивается на 1/3. Минимальную системную биодоступность имеет флутиказон и циклесонид (< 1%), максимальную - флунизолид (> 20%) (таблица 2).

Таблица 2

Дозы ИГК для взрослых и детей старше 5 лет

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)		Средние суточные дозы (мкг)		Высокие суточные дозы (мкг)	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Беклометазона дипропионат	200-500	100-200	>500-1 000	>200-400	>1 000-2 000	>400
Будесонид	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1 600	>400
Будесонид (в небулах)		250-500		>500-1 000		>1 000
Циклесонид	80-160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1 280	>320
Флунизолид	500-1 000	500-750	>1 000-2 000	>750-1 250	>2 000	>1 250

Флютиказон	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500-1 000	>500
Мометазона фураат	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1 200	>400
Триамцинолона ацетонид	400-1 000	400-800	>1 000-2 000	>800-1 200	>2 000	>1 200

Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. В.К. Лепихина. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.

Фармакодинамика. Механизм действия связан с индукцией липокортинов - белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 . Вследствие этого нарушается биосинтез ПГ, лейкотриенов, продукция цитокинов.

Противоаллергическое действие ГК развивается в результате снижения синтеза, торможения высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других БАВ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования. При эндобронхиальном введении ИГК тормозят миграцию и активацию клеток, участвующих в аллергическом воспалительном процессе (альвеолярные макрофаги); уплотняют базальную мембрану эпителия; уменьшают секрецию слизи бокаловидными клетками; снижают проницаемость эпителия дыхательных путей и экссудацию плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер; уменьшают гиперреактивность бронхов; расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, восстанавливают ее чувствительность к адреномиметикам.

Нежелательные реакции. ИГК обладают преимущественно мощным местным и минимальным системным действием (при соблюдении адекватной противовоспалительной дозы препарата, продолжительности курса лечения, использовании современной технологии лечения и доставки их). Только при длительном использовании в высоких суточных дозах ИГК могут оказывать незначительное угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и, частично, в легких.

Местные нежелательные реакции отмечаются редко, как правило, в виде

дисфонии и орофарингеального кандидоза. Дисфония обусловлена миопатией мышц гортани, обратима и проходит при отмене препарата. Атрофических изменений эпителия дыхательных путей не наблюдается даже при использовании препаратов в течение 10 лет. **Факторами риска** развития кандидоза являются пожилой возраст, ингаляция более двух раз в день, одновременное применение антибиотиков и/или глюкокортикоидов внутрь. **Мерами профилактики являются** применение препарата перед едой, полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера.

Согласно современным данным, у взрослых применение ИГК в дозе, не превышающей эквивалентную 400 мкг/сут будесонида или 500 мкг беклометазона дипропионата (далее - БДП), не сопровождается развитием системных эффектов. При длительном применении БДП в дозах 1000-2000 мкг/сут, будесонида и флутиказона у взрослых пациентов отмечены умеренные явления остеопороза, сравнимые с таковыми при длительном приеме внутрь преднизолона в суточных дозах 5-10 мг. Выраженность системных эффектов у разных ИГК отличается. Более липофильные препараты – БДП, будесонид (БД), и флутиказона пропионат (ФП), циклесенид обладают меньшим системным действием, чем флунизолид и триамцинолон и, поэтому, наиболее широко используются в клинической практике. К системным побочным эффектам длительной терапии высокими дозами ИГК относят склонность к образованию гематом, угнетение функции коры надпочечников и снижение минеральной плотности костной ткани, развитие глаукомы и катаракты (таблица 3).

Таблица 3

Эквивалентные дозы ИГК для детей от 12 лет и взрослых

Препарат	Низкая суточная доза* (мкг)
Беклометазона дипропионат ГФА	100
Будесонид	100
Будесонид (в небулайзере)	250
Циклесенид	80
Флунизолид	500
Флунизолид ГФА	160
Флутиказона пропионат ГФА	100
Мометазона фураат	100

*Средние дозы обычно двойные (2×), тогда как высокие дозы увеличены в четыре раза (4×). Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. В.К. Лепихина. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.

Курение способствует уменьшению чувствительности к ИГК, поэтому данной категории пациентов назначают более высокие дозы препаратов.

Большинство исследований **системных эффектов ИГК** было проведено у **детей в возрасте старше 5 лет**.

Рост. При оценке влияния ИГК на рост детей с БА важно принимать во внимание действие других факторов. Например, у многих детей, страдающих БА и получающих ИГК, отмечается замедление скорости роста к концу первого десятилетия жизни. Это замедление сохраняется до середины второго десятилетия и сопровождается более поздним половым созреванием. Замедление роста в препубертатном периоде сопоставимо с отставанием в росте. Однако отставание в росте в пубертатном периоде также сопровождается отставанием в созревании костной ткани, так что костный возраст ребенка соответствует его (ее) росту. Рост таких пациентов во взрослом возрасте не снижен, хотя они достигают этого роста позднее, чем другие дети. Применение 400 мкг/сут будесонида или другого ИГК в эквивалентной дозе для обеспечения контроля над БА оказывает меньшее влияние на рост, чем низкий социально-экономический статус. Замедление роста сохраняется до 14-17 лет и сопровождается более поздним половым созреванием, достижением своего нормального роста позднее других детей.

Костная ткань. Потенциальные клинически значимые нежелательные влияния ИГК на костную ткань у детей – остеопороз и переломы. Риск этих событий на фоне длительной терапии ингаляционными ГК оценивали в нескольких поперечных и продольных (продленных) эпидемиологических исследованиях.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) система. Несмотря на существующие различия между разными ИГК и типами ингаляторов, у детей терапия ингаляционными ГК в дозе менее 200 мкг/сут будесонида или эк-

вивалентной обычно не сопровождается сколько-нибудь значимым угнетением ГГН-системы. Использование более высоких доз может приводить к небольшим изменениям со стороны ГГН-системы, выявляемым с помощью чувствительных методов. Клиническая значимость таких изменений не выяснена, так как в клинических исследованиях применения ИГК у детей не было отмечено сообщений о случаях острой надпочечниковой недостаточности. Тем не менее сообщалось об острой надпочечниковой недостаточности, развившейся у детей, которые получали чрезмерно высокие дозы ИГК.

Катаракта. Применение ИГК не сопровождалось увеличением частоты развития катаракты у детей.

Влияние на центральную нервную систему. Сообщения об отдельных случаях позволили предположить, что терапия ингаляционными ГК может обуславливать гиперактивное поведение, агрессивность, бессонницу, расторможенность и нарушения концентрации, однако в двух продолжительных контролируемых исследованиях ингаляционного будесонида с общей длительностью терапии более 2 лет у 10000 пациентов не было показано увеличения частоты таких эффектов.

Кандидоз полости рта, охриплость голоса и образование гематом. Клинически выраженная молочница является редким побочным эффектом у детей, получающих ингаляционные или системные ГК. Вероятно, это побочное действие связано с сопутствующей терапией антибиотиками, применением высоких доз ИГК, большой частотой ингаляций и определенными типами ингаляторов. Использование спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта. Также благоприятное действие оказывает полоскание рта. Частота охриплости или иных заметных изменений голоса на фоне терапии будесонидом соответствует частоте при приеме плацебо. Терапия будесонидом в средней суточной дозе 500 мкг в течение 3–6 лет не сопровождается повышенным риском образования гематом.

Побочные влияния на развитие и заболевания зубов. Терапия ингаляционными ГК не приводит к увеличению риска кариеса. Однако, у детей с БА

описано повышение уровня эрозии зубов. Это может быть вызвано снижением рН в полости рта, что отмечается, главным образом, после ингаляции β_2 -агонистов.

Другие местные побочные эффекты. Продолжительное применение ИГК не сопровождается увеличением заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей, включая туберкулез.

Ограничения к применению. Для перорального применения: туберкулез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, пептическая язва, глаукома, катаракта, отягощенный семейный анамнез в отношении сахарного диабета или глаукомы. Перед оперативным вмешательством или воздействием другого стрессового фактора рекомендуется дополнительное назначение системных глюкокортикоидов. При ингаляционном применении не рекомендуется использовать препараты во время беременности и лактации: триамцинолон, флутиказон, флунизолид, будесонид, беклометазон - категория действия на плод по FDA — C (при длительном применении развивается атрофия коры надпочечников плода).

При **интраназальном введении** ГК хорошо переносятся. Иногда может отмечаться ощущение покалывания в носу или чихание, в редких случаях - геморрагические выделения из носа. Эти явления обычно быстро проходят и не требуют отмены препарата. При применении будесонида описано развитие контактного периназального аллергического дерматита. **Противопоказанием** для интраназального введения ГК является геморрагический диатез и наличие в анамнезе повторных носовых кровотечений.

Современные способы ингаляционной доставки ЛС: дозированные ингаляторы (MDI-устройства) с пропеллентами на основе гидрофторалкана (HEA- inhaler); порошковые ингаляторы (Dry powder inhalers - DPIs): ротахалеры, циклохалеры, турбохалеры, спинхалеры, мультидиски; ингаляторы «легкое дыхание» (easy breathe inhale); спейсеры; небулайзеры. **Приборами для доставки ингаляционных препаратов у детей являются:** от 0 до 5 лет - дозирующий аэрозольный баллончик со спейсером и маской,

старше 5 лет - дозирующий аэрозольный баллончик со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор, активируемый вдохом. Небулайзер возможно использовать в любом возрасте.

Взаимодействие с др. ЛП и пищевыми продуктами

ИГК усиливают эффект бета-адреномиметиков, а бета-адреномиметики в свою очередь усиливают противовоспалительные свойства ИГК (увеличивают проникновение в дистальные отделы бронхов).

Имеющийся опыт использования ИГК позволяет сформулировать ряд положений, характеризующих данную группу ЛС в рамках доказательной медицины:

- назначение ИГК позволяет повысить величину ПСВ и уменьшить потребность в бронхолитиках;

- лучший уровень контроля за течением БА достигается при использовании более высоких доз ИГК;

- доказана достоверно высокая эффективность ИГК при назначении 2 раза в день, при применении ИГК 4 раза в день эффективность лечения возрастает незначительно;

- ИГК следует рекомендовать тем пациентам, у которых обычная потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия составляет более 3 раз в день;

- начальная доза ИГК обычно составляет 400-1000 мкг/сут (по беклометазону), при более тяжелом течении БА можно рекомендовать более высокие дозы (до 2000 мкг/сут беклометазона);

- при достижении положительного эффекта доза ИГК постепенно снижается до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями БА;

- снижение дозы ИГК следует осуществлять после того, как состояние пациента оставалось устойчивым в течение 3 месяцев, уменьшая дозу постепенно, на 25-50% от исходной;

- при обострении БА дозу ИГК следует увеличить в 2-4 раза или назначить СГК в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (по преднизолону). Повышенная доза должна со-

храняться на протяжении 10-14 дней;

- ИГК в низких и средних дозах редко вызывают клинически значимые нежелательные лекарственные реакции и обладают благоприятным соотношением риск/польза;

-применение спейсера и полоскание полости рта снижает риск НЛР от ИГК.

Особенности применения отдельных ИГК.

Беклометазон (*Beclometasone*). Торговые названия: Беклазон, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Кленил, Насобек.

Обладает выраженной глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью. Степень связывания с белками плазмы крови — 87%. Гидролизуется эстеразами в печени, легочной и других тканях (метаболит малоактивный). Основной путь экскреции - с фекалиями, до 15% экскретируется с мочой. Терапевтический эффект развивается через 4–5 дней от начала лечения и достигает максимума в течение нескольких недель. При длительном применении беклометазона в дозах 1000-2000 мкг/сут у взрослых пациентов отмечены умеренные явления остеопороза, сравнимые с длительным приемом внутрь преднизолона в суточных дозах 5-10 мг.

Индукторы ферментов микросомального окисления (в т.ч. фенобарбитал, фенитоин, рифампицин) и эфедрин снижают эффективность БДП. Метандиенон, эстрогены, бета₂-адреномиметики, теофиллин, глюкокортикоиды для перорального приема усиливают действие БДП. Категория действия на плод по FDA — C. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Формы выпуска

Дозированные ингаляторы, содержащие в дозе 50, 100 и 250 мкг беклометазона дипропионата (**кленил, насобек, Беклозон Эко** легкое дыхание).

Будезонид (*Budesonide*). Торговые названия: Будекорт, Будесонид-Интели, Пульмикорт. Имеет повышенный аффинитет к глюкокортикоидным

рецепторам (в 15 раз превосходит преднизолон).

Быстро всасывается из легких и ЖКТ. Системная биодоступность: при интраназальном введении - до 20%; после ингаляции – до 25%; почти на 90% метаболизируется в печени с участием цитохрома Р 450 (метаболит неактивен). C_{max} в крови достигается через 15–45 мин после ингаляционного и интраназального введения. Связывается белками плазмы до 88 %. Менее влияет на функцию надпочечников, чем БДП. Выводится преимущественно с мочой.

Ингибиторы цитохрома Р450 (в т.ч. циметидин, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин) могут замедлять метаболизм и усиливать глюкокортикоидный эффект. Будесонид может усиливать действие сердечных гликозидов (вследствие дефицита калия); салуретики могут увеличивать гипокалиемию.

Формы выпуска.

Пульмикорт - суспензия для ингаляций дозированная 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл в контейнерах по 2мл в конверте;

Будесонид-Интели - спрей назальный дозированный 64мкг/доза во флаконах 120 доз, аэрозоль ингаляционный дозированный 50 мкг/доза и 200 мкг/доза во флаконах 200 доз;

Будекорт - аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза и 200 мкг/доза во флаконах 200 доз, 300 доз.

Флутиказон (*Fluticasone*, флутиказона пропионат – далее ФП). **Торговые названия:** Авамис, Назофан, Селефлу, Фликсоназе, Фликсотид.

Флутиказон применяется с 1993 года в виде ДАИ и ДПИ. Имеет наибольший аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам, обладает мощным местным противовоспалительным действием в 2 раза более сильным, чем у бекламетазон. После ингаляционного введения абсолютная биодоступность - 10–30%, минимальная при интраназальном введении. Абсорбируется преимущественно в легких. Из ЖКТ в кровь всасывается менее 1% дозы. Связывается с белками плазмы на 91%, подвергается при первичном прохождении через печень интенсивному метаболизму под действием системы цитохрома Р450 (ме-

таболит неактивный). Элиминируется ФП преимущественно с желчью.

Ритонавир (ингибитор ферментной системы цитохрома P450) значительно повышает концентрации в плазме ФП. Ингибиторы изофермента CYP3A4 ферментной системы цитохрома P450 вызывают ничтожно малое (эритромицин) или незначительное (кетоконазол) повышение концентраций ФП в плазме, которые не вызывают увеличения концентраций сывороточного кортизола.

Формы выпуска

Фликсотид — дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 25, 50, 125 и 250 мкг флутиказона; ротадиски, содержащие в одной дозе 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона.

Фликсоназе — дозированный спрей для интраназального применения, содержащий в одной дозе 50 мкг флутиказона.

Селефлу - аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг/доза во флаконах 60 доз, **назофан** - назальный спрей 50 мкг/доза во флаконах 120 доз, **авамис** - спрей назальный дозированный 27,5 мкг/доза во флаконах с дозирующим устройством.

Входит в состав комбинированного препарата «Серетид» и «Серетид мультидиск».

Циклесонид (*Ciclesonide*). Торговое название: Альвеско.

У исходного препарата низкое сродство к глюкокортикоидным рецепторам. В легких гидролизуется эстеразами превращаясь в активный метаболит, отличающийся высоким аффинитетом к глюкокортикоидным рецепторам.

При приеме препарата внутрь биодоступность как циклесонида, так и активного метаболита незначительна (<0,5% — для циклесонида и <1% — для метаболита) в связи со значительным влиянием пресистемного метаболизма. Накопление циклесонида у здоровых пациентов в легких — свыше 50%. В соответствии с этой цифрой системная биодоступность для активного метаболита после ингаляционной дозы — свыше 50%. Обладает высокой липофильностью. Объем распределения составляет в среднем 2,9 л/кг для циклесонида и 12,1

л/кг для дез-циклесонида. Связь с белками плазмы около 99%. Активный метаболит циклесонида метаболизируется в печени посредством СУРЗА4. Выводится преимущественно с желчью. У пациентов с печеночной недостаточностью были отмечены удлиненный $T_{1/2}$ дезциклесонида в крови, не исключается накопление этого вещества при приеме препарата в высоких дозах. Кетоконазол вызывает повышение концентраций дезциклесонида в плазме в 3,5 раза.

Интраназальные глюкокортикоиды.

Основные препараты, зарегистрированные в РФ:

1. **Мометазона фуроат** (1 доза 50 мкг) разрешен к применению с 2 лет жизни. Категория действия на плод по FDA - C. При интраназальном применении системная биодоступность менее 0,1% дозы.
2. **Флутиказона фуроат** (1 доза 25 мкг) разрешен к применению с 2 лет.
3. **Флутиказона пропионат** (1 доза 50 мкг) разрешен к применению с 4 лет жизни.
4. **Беклометазон** (1 доза 50 мкг) разрешен к применению с 6 лет жизни.

В таблице 4 представлены особенности применения отдельных ИГК.

Таблица 4

Особенности применения ИГК

Международное название	Торговые названия и формы выпуска	Режим дозирования
Беклометазон (Beclometasone)	Дозированные ингаляторы, содержащие 50, 100, 250 мкг/доза, в баллонах 200, 400 доз (в комплекте с ингалятором с Джет-системой (Кленил)); спрей назальный (Насобек), суспензия во фл. по 30 мл, 200 доз по 50мкг.	Ингаляции аэроз.: дети до 12 лет - 50-100 мкг 2 р/сут. (применять детский спейсер); взр. и детям старше 12 лет – 200мкг 2 р/сут, в тяж. случ. До 2000 мкг/сут.; Интраназальное применение: 1 доза/50 мкг в каждый носовой ход 1-2 раза/сут. (разрешен детям с 6 лет).
Будесонид (Budesonide)	Дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 50 и 100,	Для ингаляций: дети с 6 месяцев (пульмикорт): 125 -250 мкг - 2 раза в

	200 мкг (будекорт, будесонид интели), 64 мкг/доза (будесонид интели) будезонида во флаконах по 120, 200 доз; дозированная суспензия для ингаляций (пульмикорт) 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл в контейнерах по 2 мл в конверте в упаковке №5х4.	сутки; 2 – 7 лет – 200-400 мкг/сут за 2-4 раза; старше 7 лет: 200-800 мкг/сут за 2-4 раза будесонид (небулизация); взрослые – 200-1600 мкг/сут за 2 приема.
Флутиказон (Fluticasone)	Дозированный ингалятор, содержащий в одной дозе 25, 50, 125 и 250 мкг (Фликсотид, Селефлу) во флаконах 60 и 120 доз; Спрей назальный дозированный 27,5 мкг/доза (Авамис), 50 мкг/доза (Назофан, Фликсоназе) во флаконах по 60, 120 доз.	Взрослым и подросткам старше 16 лет: по 100–1000 мкг 2 раза в день, в зависимости от тяжести заболевания; Детям от 1 до 4 лет – 100 мкг 2 р/сут (фликсотид); старше 4 лет - 50–100 мкг 2 раза в день; Интраназальное применение: детям от 2 до 4 лет по 27,5 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут (Авамис); дети 4-12 лет по 50 мкг - 1 раз в сутки; старше 12 лет по 2 впрыскивания (100 мкг) - 1-2 раза в сутки. Макс. суточная доза 400 мкг/сут.
Мометазона фуроат (mometason)	Спрей назальный дозированный 50 мкг/доза (Назонекс) во флаконах по 140 доз.	Детям от 2 до 12 лет по 1 впрыскиванию 50 мкг - 1 раз/сутки; старше 12 лет по 2 впрыскивания – 1-2 раза/сутки. Сут. доза 200-400 мкг.
Циклесонид (Ciclesonide)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 40, 80, 160 мкг/доза, в баллонах 5мл (60 доз), 8мл (120 доз).	Дети от 6 лет и старше – 80-160 мкг в сут; Для взрослых макс. доза 640 мкг/сут за 2 приема

Комбинированные препараты, содержащие ингаляционные длительно действующие β_2 -агонисты и глюкокортикоиды

Назначение такой комбинированной терапии является предпочтительным подходом к лечению больных, у которых применение средних доз ИГК не позволяет достигнуть контроля над БА. Добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия к регулярной терапии ингаляционными ГК уменьшает выраженность симптомов днем и ночью, улучшает функцию легких, снижает потребность в быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистах и количество обострений и позволяет достигнуть контроля над БА у большего числа больных, быстрее и при меньшей дозе ГК по сравнению с монотерапией ингаляционными ГК.

К комбинированным препаратам для лечения бронхообструктивных забо-

леваний относятся фиксированные комбинации - сальметерол + флутиказон (Серетид) и будесонид + формотерол (Симбикорт), бекламетазон + формотерол (Фостер). Систематический прием стимуляторов β_2 -адренорецепторов короткого действия приводит к быстрому развитию толерантности к их противовоспалительным эффектам вследствие десенситизации (снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов) и уменьшения их количества («down»-эффект). В то же время, ИГК способны увеличивать число и стимулировать функцию β_2 -адренорецепторов. При совместном назначении ИГК и пролонгированных β_2 -агонистов противовоспалительная активность последних может проявляться клинически.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в основном используются в качестве дополнительной терапии у **детей в возрасте старше 5 лет** в случае недостаточного контроля над БА на фоне применения средних доз ИГК. Следует избегать монотерапии ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия. Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия преимущественно изучались у детей в возрасте старше 5 лет в качестве дополнительной терапии, назначаемой в случае отсутствия контроля над БА, несмотря на применение низких, средних или высоких доз ИГК. В большинстве исследований было отмечено значительное улучшение ПОС_{Выд} и других показателей функции легких. Однако данные о влиянии этих препаратов на другие показатели, например на симптомы и потребность в препаратах неотложной терапии, были менее убедительными и наблюдались только примерно в половине проведенных исследований. Не показано, что добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия уменьшает частоту обострений. Ингаляция единичной дозы ингаляционного β_2 -агониста длительного действия в течение нескольких часов эффективно предотвращает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. При ежедневной терапии время защитного эффекта несколько уменьшается, но остается более длительным, чем при использовании β_2 -агонистов короткого действия. Комбинированные препараты, содержащие ИГК и ингаляционный β_2 -агонист длительного действия, следует предпочесть

использованию ингаляционного β_2 -агониста длительного действия и ИГК из разных ингаляторов. Применение ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации, гарантирует, что терапия β_2 -агонистом длительного действия всегда будет сопровождаться применением ГК.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия у детей в возрасте 5 лет и младше. Эффекты ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия изучены недостаточно. Показано, что применение комбинированного препарата будесонид/формотерол для поддерживающей терапии и купирования приступов снижает частоту обострений БА у детей в возрасте 4 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА.

Согласно рекомендациям Комитета по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA) и организации Здоровье Канады (Health Canada) β_2 -агонисты длительного действия у детей не могут служить заменой ингаляционным или пероральным ГК и должны применяться только в комбинации с адекватными дозами ИГК, назначенными врачом.

Побочные эффекты комбинированных препаратов: головная боль, головокружения, нарушение сна, тремор; тахикардия, экстрасистолия, возможно удлинение интервала Q-T; кандидоз слизистой оболочки рта и глотки, кашель; метаболические нарушения: гипокалиемия, гипергликемия.

Системное действие ИГК (гиперкортицизм, подавление функции надпочечников) может встречаться при приеме препарата в высоких дозах в течение длительного времени.

Сальметерол (*Salmeterol*).

Фармакодинамика. Благодаря высокой липофильности он быстро проникает в мембраны клеток дыхательных путей, где депонируется, вследствие чего задерживается поступление препарата к гладким мышцам и β_2 -рецепторам. Поэтому бронхолитический эффект развивается через 10-30 мин. после ингаляции. Увеличенная продолжительность действия сальметерола также обусловлена его депонированием в мембранах в непосредственной близости от рецепторов, что дает возможность препарату взаимодействовать с

ними в течение длительного времени. Продолжительность действия составляет 12 ч. и не зависит от принятой дозы.

Нежелательные реакции встречаются реже, чем у селективных β_2 -агонистов короткого действия. Частота побочных эффектов (головная боль, судороги мышц, тремор, сердцебиение) составляет 1,5-3% при назначении дозы 50 мкг и до 7-8% при дозе 100 мкг, его необходимо обязательно применять в сочетании с ИГК.

Дозировка: сальметерол назначается ингаляционно детям старше 4 лет по 25-50 мкг 2 раза в сутки.

Форма выпуска

Salmeterol/Fluticasone (ТЕВАКОМБ) аэрозоль для ингаляций дозированный 25/50мкг/доза.

Salmeterol/Fluticasone (СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК) дозированный порошок для ингаляций (50мкг+100мкг)/доза, (50мкг+250мкг)/доза, (50мкг+500мкг)/доза в ингаляторе 60 доз.

Salmeterol/Fluticasone (СЕРЕТИД) аэрозоль для ингаляций дозированный 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза в ингаляторе 120 доз.

Формотерол (*Formoterol*) по сравнению с сальметеролом обладает меньшей липофильностью, поэтому значительная доля препарата остается в водной фазе и более быстро проникает к β_2 -рецепторам гладких мышц дыхательных путей. Это обеспечивает более быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта - через 1-3 мин после ингаляции, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования приступов БА. При назначении 12 мкг препарата максимум бронходилатации отмечается уже через 5 мин и продолжается 12 ч, но зависит от принятой дозы и может снижаться после 4 недель регулярного применения.

Дозировка: В виде монотерапии применяется у детей с 12-летнего возраста. Каждая ингалируемая доза содержит 4,5 мкг или 9 мкг формотерола фумарата, назначается по 4,5-12 мкг 2 раза в день. В комбинированной тера-

пии применяется у детей с 6 лет.

Формы выпуска

Formoterol (ФОРТИКС) порошок для ингаляций в капсулах 12мкг в упаковке.

Beclometasone/ Formoterol (ФОСТЕР) аэрозоль для ингаляций дозированный 100мкг+6мкг/доза в алюминиевом баллоне с дозирующим клапаном 120доз.

Formoterol/ Budesonide (СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР) - Содержит формотерола фумарат - 4,5 мкг в одной дозе и будесонид (в одной дозе 80 мкг или 160 мкг в виде порошка, во флаконе 60, 120 доз). Разрешен к применению с 6 лет. Детям 6-12 лет назначается по 80/4,5 мкг/доза по 1-2 ингаляции 2 раза в день. Подросткам 12-17 лет назначается по 160/4,5 мкг/доза 2 раза в день.

БЛОКАТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Используются в лечении БА на протяжении тридцати лет. Рекомендованы для лечения астмы в виде монотерапии на 1-й и 2-й ступенях лечения (согласно рекомендациям GINA) и в качестве дополнительной терапии (например, в сочетании с ИГК) - при более тяжелом течении БА. Антилейкотриеновые препараты (далее-АЛ) включают: антагонисты CysLT1-рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст), а также ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон). Антилейкотриеновые препараты обладают переменным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают показатели функции внешнего дыхания, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях и снижают частоту обострений БА. Не используются для купирования приступов БА.

Основные доказательные данные о применении АЛ:

- АЛ являются альтернативой увеличению доз ИГК при недостаточном контроле за течением БА;
- АЛ являются альтернативой низким дозам ИГК;

- АЛ могут применяться совместно со средними и высокими дозами ИГК;
- у пациентов, которые не могут принимать ГК, они являются ЛС выбора;
- АЛ показаны больным с аспириновой БА и астмой физического усилия;
- показаны пациентам с повышенным содержанием лейкотриенов в моче.

Показания к назначению. Модификаторы лейкотриенов в виде монотерапии могут назначаться пациентам с легким персистирующим течением БА (2-ая ступень), либо в сочетании с ИГК для лечения персистирующей астмы средней и тяжелой степени тяжести (3-я, 4- ступень). В качестве дополнительной терапии у детей с БА, недостаточно контролируемой ИГК, модификаторы лейкотриенов позволяют снизить дозу ИГК, что способствует уменьшению побочных эффектов стероидов. Антилейкотриеновые препараты наиболее эффективны при их назначении детям до 10 лет, пациентам с астмой физического усилия, аспириновой астмой. Объективным критерием для назначения препаратов является увеличение концентрации лейкотриенов в моче.

Клиническая фармакодинамика. Блокируют цисЛТ₁-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и других клеток, вследствие чего угнетают эффекты цистеинил-лейкотриенов (С₄, В₄, Е₄), которые высвобождаются из тучных клеток и эозинофилов, предупреждая избыточное образование секрета в бронхах, отек слизистой оболочки. Подавляют сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшают гиперреактивность бронхов, улучшают функцию внешнего дыхания легких, снижают выраженность симптомов БА и число эозинофилов в периферической крови. У детей младше 5 лет антилейкотриеновые препараты снижают частоту вирусиндуцированных обострений БА с интермиттирующей БА в анамнезе.

Побочные эффекты. Антилейкотриеновые препараты характеризуются хорошей переносимостью. Частота побочных эффектов сопоставима с таковой при приеме плацебо:

- головная боль, бессонница, утомляемость, апатия;
- гриппоподобные симптомы (лихорадка, артралгии, миалгии);
- повышение частоты инфекционных заболеваний (чаще у пожилых);

боль в животе, диспепсические явления, сухость во рту;

гепатотоксичность - повышение уровня трансаминаз, желтуха (при применении зафирлукаста описаны случаи развития лекарственного гепатита);

аллергические реакции;

тенденция к усилению кровоточивости;

учащенное сердцебиение, отеки.

Необходимо с осторожностью антилейкотриеновые препараты применять при беременности, кормлении грудью, тяжелых нарушениях функции печени.

Монтелукаст (*Montelukast*). Торговые названия: сингуляр, синглон.

Фармакокинетика. Быстро и практически полностью всасывается, биодоступность монтелукаста — 63-75%, пища не влияет на биодоступность. C_{max} в плазме (через 3 часа). Не проходит через гематоэнцефалический барьер, связывается с белками плазмы крови на 99%, объем распределения составляет 8-11 литров, $T_{1/2}$ – 2,7-5,5 часа. Метаболизируется в печени с участием цитохрома P 450, не ингибирует ферменты цитохрома. Выводится преимущественно с желчью. Наблюдается умеренная кумуляция вещества в плазме. У пожилых пациентов фармакокинетика существенно не отличается от таковой у лиц молодого возраста. У пациентов с грубыми нарушениями функции печени метаболизм монтелукаста замедляется на 41% (в среднем 7,4 часа). Изменения дозы у пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности и с нарушением функции почек не требуется. Увеличение терапевтического эффекта происходит при одновременном использовании ИГК, β -2 миметиков. Выпускается: в жевательных табл. по 4 мг (для детей от 2 до 4 лет - однократно на ночь), 5 мг (для детей от 5 до 14 лет - однократно на ночь); в табл. по 10 мг (для детей от 14 лет и взрослых 1 раз/сут.).

Зафирлукаст (*Zafirlukast*). Торговое название: Аколлат, в настоящее время не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность зафирлукаста составляет 80% (в присутствии пищи, особенно жирной, может снижаться в 1,5-2 раза), Хорошо распределяется в организме, но не проходит через гематоэнцефаличе-

ский барьер. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно через ЖКТ. Период полувыведения зафирлукаста - 10 ч.

Зафирлукаст, являясь ингибитором микросомальных ферментов печени, замедляет метаболизм варфарина. В то же время, он не оказывает влияния на метаболизм теофиллина, пероральных контрацептивов.

Применяется по 20 мг 2 раза в день. Детям до 12 лет применять не рекомендуется. Выпускается в табл., покр. обол., 20 мг.

Зилеутон отличается тем, что подавляет синтез лейкотриенов C₄, D₄, E₄ и оказывает дополнительное блокирующее действие на лейкотриен B₄, не характерное для блокаторов цисЛТ₁-рецепторов.

Применяется для лечения легкой персистирующей БА у взрослых и детей старше 12 лет. Менее эффективен, чем монтелукаст и зафирлукаст. В настоящее время не зарегистрирован в Республике Беларусь.

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Стабилизаторы мембран тучных клеток, уменьшая проницаемость мембран тучных клеток, блокируя высвобождение медиаторов аллергии, предупреждают рефлекторную бронхоконстрикцию, тормозят немедленную реакцию бронхов на аллерген.

При регулярных ингаляциях снижают частоту обострений БА, а также позволяют уменьшить дозы бронходилататоров, ингаляционных и системных ГК. Применение препаратов этой группы для лечения БА менее эффективно, чем ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК). Препараты обычно применяют 3—4 раза в день, при достижении оптимального терапевтического эффекта возможен переход на поддерживающую дозу, подбираемую индивидуально. Стабилизаторы мембран тучных клеток неэффективны при купировании обострения БА.

Из обобщенных публикаций в рамках доказательной медицины по опыту применения стабилизаторов мембран вытекают следующие положения:

- кромогликат и недокромил можно применять в качестве альтернативы

β_2 -агонистам для предупреждения БА физического усилия;

- не существует убедительных свидетельств, на основании которых можно предпочесть недокромил кромогликату и наоборот;

- хотя недокромил более эффективен, чем плацебо, с учетом степени эффективности он не рекомендуется в качестве противовоспалительного ЛС первого ряда;

- у пациентов с легким течением БА недокромил может являться альтернативой низким дозам ИГК, не обладая присущими последним НЛР;

- кетотифен не рекомендуется для лечения БА.

Применяют для лечения (базисная противовоспалительная терапия) БА у детей и взрослых (монотерапия БА легкого персистирующего течения и в комбинациях с ИГК), лечение аллергических ринитов, конъюнктивитов, предупреждение симптомов БА, вызванных неспецифическими триггерами (физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха).

Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток обусловлен их способностью препятствовать открытию кальциевых каналов и входу кальция в тучные клетки. Они угнетают кальцийзависимую дегрануляцию тучных клеток и выход из них гистамина, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, в т.ч. медленно реагирующей субстанции анафилаксии, лимфокинов и других БАВ, индуцирующих аллергические и воспалительные реакции. Стабилизация мембран тучных клеток обусловлена блокадой фосфодиэстеразы и накоплением в них цАМФ. Блокируют раннюю и, в меньшей степени, позднюю фазу алергениндуцированного бронхоспазма.

Препараты способствуют повышению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам, обладают способностью блокировать хлорные каналы и предупреждать деполяризацию парасимпатических окончаний в бронхах. Они препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов и тормозят развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Некоторые ЛС этой группы (кетотифен) обладают способностью блокировать H_1 -рецепторы (антигистаминное действие) (таблица 5).

Фармакокинетика стабилизаторов мембран тучных клеток

Препараты	Биодоступность %	Связывание с белками крови %	Время достижения C_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч
Кромоглициевая кислота	до 15	65-75	15-20 мин (из легких)	1–1,5
Недокромил	7-17	89	5-90 мин	1,5–3,3
Кетотифен	50	75	2-4	1-ая фаза – 3-5; 2-ая фаза - 21

Уменьшают повышенную проницаемость сосудов, оказывает местное противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхов. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели (недокромил), максимальное улучшение клинического состояния и функции легких наблюдается обычно в течение 2–4 нед после начала лечения (недокромил). Оценка эффективности терапии кромоглициевой кислотой проводят не ранее 4—6 нед лечения.

Побочные эффекты проявляются в виде: кашля, бронхоспазма, тошноты, рвоты, болей в животе, головной боли. Если ингаляция порошка вызывает бронхоспазм, следует профилактически (за несколько минут) произвести ингаляцию β_2 -адреностимулятора. Для детей предпочтительнее использовать аэрозольные ингаляции с помощью небулайзера.

Бета-адреномиметики, глюкокортикоиды, антигистаминные средства и теофиллин потенцируют эффект стабилизаторов мембран тучных клеток.

Особенности применения отдельных препаратов данной группы ЛС.

Кромоглициевая кислота (cromoglicic acid). **Торговые названия:** интал, кромолин, лекролин, налкрот. Является производным келлина.

Плохо всасывается в ЖКТ (1-3%), но легко абсорбируется в легких. После ингаляции около 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 5-10 мин после ингаляции и затем быстро падает. Не метаболизируется и выводится из организма с мочой (25%) и желчью (75%). В незначительных количествах прони-

кает в грудное молоко. Период полувыведения около 1,5 ч. Длительность действия после однократной ингаляции - 5 ч. После приема внутрь абсорбируется не более 1%. При инстилляцией в глаза всасывается в системный кровоток до 0,03%, после интраназального применения - 7% препарата, из легких - 5–15% дозы. Всасывание со слизистых оболочек уменьшается при увеличении количества секрета. Для улучшения проникновения в бронхиальное дерево при наличии бронхоспазма за 5-10 мин до ингаляции кромогликата натрия рекомендуется сделать 1-2 вдоха В₂-агониста короткого действия (сальбутамол и др.).

При приеме препарата могут быть: учащенное мочеиспускание, артралгия, раздражение слизистой носа, редко носовые кровотечения. В отдельных случаях — боль в груди, периартериальный васкулит, перикардит, гипотензия, нарушение сердечного ритма, миозит, отек суставов. Не следует ингалировать раствор кромоглициевой кислоты в смеси с бромгексином, амброксолом.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность, беременность (I триместр), наличие полипов в полости носа (для интраназальных форм), возраст до 5 лет (при ингаляции аэрозоля), до 2 лет — при ингаляции порошка и использования раствора для ингаляций.

С осторожностью назначают пациентам с нарушениями функции печени или почек, при беременности (II и III триместры) и кормлении грудью. Отмену препарата необходимо проводить, постепенно уменьшая дозу в течение 1 недели. После закапывания в глаз наблюдается кратковременное нарушение зрения, во время лечения рекомендовано отказаться от ношения контактных линз.

Клинический эффект развивается медленно (проявляется через 2 недели, максимальная выраженность через 4-6 недель) и сохраняется некоторое время после отмены. Эффективность выше у лиц молодого возраста при наличии атопического синдрома.

Недокромил (*nedocromil*). **Торговые названия:** Тайлед, Тайлед Минт.

По сравнению с кхромогликатом натрия недокромил натрия подавляет активацию и высвобождение медиаторов из большего числа клеток (эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, моноциты, макрофаги, тромбоциты), участ-

вующих в хроническом воспалении бронхов. По выраженности противовоспалительного эффекта в 4-10 раз превосходит кромогликат. После ингаляционного введения около 90% препарата оседает в полости рта, трахее, крупных бронхах и лишь около 10% попадает в легочную ткань. Большая часть препарата проглатывается, но в ЖКТ всасывается лишь около 2-8%. Системная биодоступность аэрозоля при однократном применении - 7-9%, при многократных ингаляциях - 17%, 5-6% всасывается из дыхательных путей. Не метаболизируется. Выводится из организма в течение 12 ч в неизменном виде с мочой (около 70%) и каловыми массами (до 30%). Период полувыведения - 1,5 часа. В незначительных количествах проникает в грудное молоко экспериментальных животных. Недокромил нельзя назначать при гиперчувствительности, и детям до 12 лет. Категория действия на плод по FDA — В.

Кетотифен. Торговое название: задитен.

После приема внутрь всасывается практически полностью. Проходит через ГЭБ и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени (метаболит неактивен). Выведение из организма протекает в две фазы: с $T_{1/2}$ 3-5 ч и 21 ч соответственно. В течение 48 ч с мочой выводится основная часть принятой дозы: 1% — в неизменном виде и 60-70% — в виде метаболитов. Одновременный прием пищи не влияет на степень абсорбции кетотифена.

При приеме кетотифена могут быть: сонливость, сухость во рту, головокружение, замедление скорости реакций, повышение аппетита, увеличение массы тела, тромбоцитопения, цистит, аллергические кожные реакции. Редко гриппоподобный синдром, фарингит.

Усиливает эффекты седативных, снотворных, антигистаминных средств и этанола. Пероральные противодиабетические препараты увеличивают вероятность развития тромбоцитопении. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. Категория действия на плод по FDA — С.

Особенности применения стабилизаторов мембран тучных клеток представлены в таблице 6.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Наименование	Форма выпуска и торг название	Дозировка
Кромолин натрия	Дозированный аэрозоль жидкий (Интал)	1 мг через 4-6-8 ч
Кромолин натрия	Капсулы-сухой аэрозоль (Интал «спинхалер»)	20 мг через 4-6-8 ч
Кромолин натрия	Дозированный аэрозоль Жидкий (Интал 5)	5 мг через 4-6-8 ч
Кромогликат натрия	Назальный спрей (аэрозоль) (Ломузол)	2% через 4-6-8 ч
Кромогликат натрия	Капли глазные (Оптикром)	2% через 4-6-8 ч
Кромогликат натрия	Капсулы для приема внутрь (Налкром)	100 мг 2 капсулы 4 раза в день за 15 минут до еды
Кромогликат натрия	Дозированный аэрозоль (Интал плюс)	1 мг хромогликата натрия+100 мкг сальбутамола сульфата. Не более 4 раз в сутки
Недокромил натрия	Дозированный аэрозоль жидкий 2 мг/доза (Тайлед, тайлед минт)	Взрослым и детям старше 12 лет 2 ингаляции (4 мг) 4-6 до 8 раз в сутки, детям старше 5 лет 2 ингаляции (2 мг) 4-6 до 8 раз в сутки
Кетотифен	табл. 0,001 г; сироп (1 мл = 0,0002 г)	от 1 года до 3 лет - по 0,0005 г старше 3 лет - по 0,001 г кратность приема - 2 раза/сут

Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.- метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 27с.

Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 51с.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Теofilлины (ТФ) пролонгированного действия - основной вид метилксантинов, использующихся при длительной терапии БА для профилактики ночных приступов, которые могут назначаться один или два раза в сутки.

Преимущества пролонгированных форм теofilлина:

- более высокая биодоступность;
- поддержание стабильной концентрации ТФ в крови, что является фактором стабильности лечебного эффекта;
- профилактика ночных и утренних приступов удушья;
- предотвращение приступов БА в ответ на физическую нагрузку;

кратность приема - 1-2 раза в сутки, что обеспечивает удобство применения и высокую комплаентность.

Место в терапии. Теофиллин является бронхолитиком; при назначении в низких дозах он обладает небольшим противовоспалительным эффектом. Он выпускается в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые можно принимать один или два раза в сутки. Информации о сравнительной эффективности теофиллина для длительной поддерживающей терапии недостаточно. Однако имеющиеся данные не позволяют рекомендовать теофиллин замедленного высвобождения в качестве первого препарата для поддерживающего лечения БА. Добавление теофиллина может улучшать результаты лечения у пациентов, у которых монотерапия ингаляционными ГК не позволяет достигнуть контроля над БА. При этом у таких пациентов отмена теофиллина замедленного высвобождения сопровождалась ухудшением течения БА. При добавлении к ИГК теофиллин менее эффективен, чем добавление к ИГК ингаляционные β_2 -агонистов длительного действия.

Применение теофиллина у детей. Показано, что теофиллин эффективен в качестве монотерапии и терапии, назначаемой в дополнение к ингаляционным или пероральным ГК у детей в возрасте старше 5 лет. Он значительно более эффективен, чем плацебо, устраняет дневные и ночные симптомы и улучшает функцию легких. Поддерживающая терапия обеспечивает пограничный защитный эффект от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Показано, что добавление теофиллина у детей с тяжелой БА, получающих ингаляционные или пероральные ГК, позволяет улучшить контроль над БА и снизить поддерживающую дозу ГК. Данные немногочисленных исследований, проведенных у детей в возрасте 5 лет и младше, также свидетельствовали об определенном клиническом эффекте препарата. Однако по эффективности теофиллин уступает низким дозам ИГК.

Большинство данных о применении теофиллина у детей было получено в исследованиях, в которых поддерживали терапевтическую концентрацию препарата в плазме крови – в пределах 55–110 мкмоль/л (5–10 мкг/мл). В более

поздних исследованиях было показано, что контроль над БА может достигаться и при более низкой концентрации теофиллина в плазме (соответствует дозе около 10 мг/кг/сут). Для поддерживающей терапии предпочтительно использование препаратов с замедленным высвобождением, так как их можно принимать два раза в сутки. Предпочтение отдается препаратам замедленного высвобождения с изученным всасыванием и полной биодоступностью вне зависимости от приема пищи. Скорость элиминации теофиллина у разных людей может различаться в десять раз. При использовании теофиллина в дозе менее 10 мг/кг/сут у детей без сопутствующих заболеваний необходимость в измерении концентрации препарата в плазме крови отсутствует. Однако при применении более высоких доз или длительном приеме препаратов, способных повышать уровень теофиллина в плазме крови, концентрацию теофиллина следует измерять за 2 ч до введения следующей дозы препарата в период достижения равновесного состояния (через 3 дня).

Фармакокинетика

Биодоступность различных пролонгированных форм ТФ составляет 92-94%. Характерны циркадные ритмы фармакокинетических процессов. Так, скорость всасывания утренней дозы выше, чем вечерней, поэтому пик дневной концентрации в крови приходится на 10 часов утра, ночной - на 2 часа ночи. Метаболизм осуществляется в печени с участием микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450. У новорожденных около 50% введенной дозы экскретируется с мочой в неизменном виде, что связано с недостаточной активностью ферментов печени. У детей в возрасте до 5 лет 50% введенного препарата при метаболизме превращается в кофеин. Равновесная концентрация в сыворотке крови достигается на 4-й день терапии. Хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Нелекарственные факторы, влияющие на фармакокинетику ТФ:

Возрастные особенности. У новорожденных отмечена низкая скорость метаболизма и элиминации ТФ. С возрастом клиренс увеличивается и к 4 годам значительно превышает таковой у взрослых. У детей старшего возраста и

у взрослых почечная экскреция неизмененного ТФ составляет всего 10 %. Период полувыведения у новорожденных составляет 30 ч, у детей 1-6 лет - около 3 ч, 6-12 лет - приблизительно 6 ч.

Пол. У мужчин клиренс ТФ на 20-30 % выше, чем у женщин.

Курение. У курящих клиренс ТФ в 2 раза выше, чем у некурящих, что связано с индукцией цитохрома Р-450. Период полувыведения укорачивается. Поэтому дозы и кратность введения ТФ у курильщиков должны быть значительно больше.

Патологические состояния:

- сердечная недостаточность: снижение клиренса ТФ; цирроз печени, гепатит: удлинение периода полувыведения и увеличение объема распределения ТФ;
- гипопроteinемия: увеличение концентрации ТФ в крови;
- гипертиреоз: увеличение скорости элиминации ТФ в 4 раза;
- гипотиреоз: уменьшение скорости элиминации ТФ в 1,5 раза;
- лихорадка: замедление выведения ТФ;
- грипп: значительное увеличение периода полувыведения, связанное с инактивацией системы цитохрома Р-450 интерфероном, продукция которого усиливается при гриппе.

Характер пищи: высокое содержание белков и жиров: ускорение метаболизма ТФ; высокое содержание углеводов: замедление метаболизма ТФ.

Время суток: в ночное время замедляется всасывание и ускоряется элиминация ТФ.

Фармакодинамика теофиллина (ТФ).

Механизм действия. Бронходилатирующий эффект ТФ обусловлен несколькими механизмами: угнетением фосфодиэстеразы (рост концентрации цАМФ в миофибриллах); снижением содержания ионов кальция в цитоплазме (захват митохондриями); ингибированием продукции простагландинов и высвобождения гистамина; повышением чувствительности β_2 -адренорецепторов; усилением образования адреналина; взаимодействием с пуриновыми рецепто-

рами (конкуренция с аденозином). Показано, что аденозиновый антагонизм может иметь отношение к некоторым нежелательным лекарственным реакциям ТФ, таким как сердечные аритмии, гиперсекреция желудочного сока, гастроэзофагальный рефлюкс.

Влияние на бронхолегочную систему. ТФ снижает мышечный тонус бронхов, повышает сократительную способность диафрагмы и межреберных мышц, стимулирует дыхательный центр. Увеличивается мукоцилиарный транспорт, нормализуется газовый состав крови, увеличивается сродство гемоглобина к кислороду.

Установлено, что при провокации аллергеном ТФ оказывает незначительный эффект на раннюю аллергическую реакцию, но значительно ослабляет позднюю аллергическую реакцию (через 6-14 ч после ингаляции аллергена). У пациентов с ночной БА при приеме одной вечерней дозы ТФ отчетливо наблюдается подавление ночного повышения гиперреактивности бронхов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. ТФ увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, повышает сердечный выброс. Благодаря вазодилатирующему действию увеличивается коронарный кровоток, улучшается кровоснабжение почек, и, как следствие, отмечается умеренный диуретический эффект. В то же время ТФ повышает сопротивление мозговых сосудов с одновременным уменьшением их кровенаполнения и церебральной оксигенации, что сопровождается снижением внутричерепного давления. У больных с ХЗЛ и легочной гипертензией ТФ вызывает снижение давления в системе легочной артерии, уменьшают нагрузку на правый желудочек, что ведет к уменьшению содержания CO_2 в крови и увеличению ее оксигенации.

Влияние на ЖКТ. ТФ снижает моторику кишечника, расслабляет пищеводный сфинктер, что провоцирует гастроэзофагальный рефлюкс. Кроме того, усиливается секреция гастрина и соляной кислоты.

Влияние на мочевыделительную систему. Улучшается почечный кровоток и увеличивается количество первичной мочи. Несколько подавляется реабсорбция натрия в проксимальных и дистальных канальцах.

Лекарственные взаимодействия

а) взаимодействия при всасывании: при сочетании с антацидами снижается скорость абсорбции ТФ, но степень всасывания не изменяется;

б) взаимодействия в процессе метаболизма:

- скорость метаболизма повышается при одновременном применении барбитуратов, карбамазепина, изопреналина, рифампицина, фенилбутазона;

- скорость метаболизма снижается при сочетании с аллопуринолом, хлорамфениколом, циметидином, макролидами (кроме спирамицина), оральными контрацептивами, пропранололом, ципрофлоксацином, верапамилем.

Нежелательные реакции при приеме теofilлина у детей. Самыми частыми побочными эффектами теofilлина являются анорексия, тошнота, рвота и головная боль. Также возможны легкая стимуляция центральной нервной системы, дрожь, тахикардия, аритмии, боли в животе, диарея и редко желудочное кровотечение. Эти побочные эффекты преимущественно встречаются при использовании доз >10 мг/кг/сут. Риск нежелательных эффектов снижается, если терапию начинают с доз 5 мг/кг/сут и дозу постепенно увеличивают до 10 мг/кг/сут. Тяжелая передозировка теofilлина может приводить к смерти. Нежелательные реакции, вызываемые ТФ, **зависят от концентрации препарата в крови**: 15-20 мкг/мл - со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея; 20-30 мкг/мл - со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения ритма вплоть до фибрилляции желудочков; 25-30 мкг/мл - со стороны ЦНС: бессонница, тремор рук, двигательное и психическое возбуждение, судороги. В случае развития тяжелого судорожного синдрома возможен летальный исход.

Особенности применения. Дозы пролонгированных ТФ подбираются индивидуально. Так как равновесная концентрация ТФ в крови развивается на 4-е сутки от начала терапии, в этот срок следует оценить эффективность начальной дозы. Назначается ТФ детям с 6 до 9 летнего возраста в дозе 24 мг/кг/сут; с 9 до 12 лет по 20 мг/кг/сут.; детям с 12 до 16 лет по 18 мг/кг/сут. и

от 16 лет в дозе 13 мг/кг/сут., но не более 900 мг/сут. В случае недостаточного эффекта и хорошей переносимости через 3-4 дня дозу ЛС повышают с последующей оценкой через 3 дня после изменения терапии. Возможно применение препаратов ТФ пролонгированного действия на ночь в двойной дозе. Это не приводит к повышению концентрации препарата выше терапевтического уровня. Оптимальным назначением является прием 1/3 дозы утром или в полдень и 2/3 суточной дозы вечером.

Формы выпуска.

Theophylline (ТЕОФИЛ SR) капсулы с модифицированным высвобождением 100мг.

Theophylline (ТЕОТАРД) капсулы пролонгированного действия 100мг, 200мг, 300мг, 350мг.

ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Омализумаб (*Omalizumab*). Торговое название: ксолар.

Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные (IgG1-к) антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК.

Место в терапии. Применение анти-IgE (омализумаб) ограничивается пациентами с повышенным уровнем IgE в сыворотке. В настоящее время анти-IgE показаны пациентам с тяжелой аллергической БА, контроль над которой не достигается с помощью ИГК (хотя в разных исследованиях использовали разные дозы конкурирующих препаратов). Об улучшении контроля над БА при применении анти-IgE свидетельствует уменьшение частоты симптомов и обострений, а также снижение потребности в препаратах неотложной помощи. Вероятно, дальнейшие исследования позволят получить дополнительную информацию о применении анти-IgE и в других клинических ситуациях. Результаты нескольких исследований, включавших пациентов с БА в возрасте от 11 до 50 лет, уже получавших ГК (ингаляционные и/или пероральные) и β_2 -агонисты длительного действия, показали, что добавление анти-IgE к текущей терапии является достаточно безопасным.

Фармакокинетика. После п/к введения биодоступность омализумаба составляет 62%, C_{\max} достигается в среднем через 7–8 дней. Метаболизируется в печени в ретикулоэндотелиальной системе и эндотелиальных клетках, не накапливается в органах и тканях, выводится с желчью, $T_{1/2}$ - 26 дней, при увеличении массы тела вдвое клиренс увеличивался.

Фармакодинамика. Омализумаб, связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором, способствует уменьшению количества FcεRI рецепторов на поверхности базофилов, уменьшению свободного IgE в сыворотке (до 96%) в течение 1 ч после введения препарата и до введения последующих доз. Общий уровень IgE вследствие образования комплекса омализумаб-IgE в сыворотке крови повышался в 5 раз после первой дозы и в течение 1 г после отмены препарата Ксолар. При применении омализумаба у пациентов отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы и снижение потребности в ИГК по сравнению с плацебо.

Показаниями для назначения препарата являются: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ГК.

Противопоказания. Гиперчувствительность препарату, детский возраст до 6 лет.

С осторожностью необходимо применять при: нарушении функции печени и/или почек; аутоиммунных заболеваниях или заболеваниях, связанных с накоплением иммунных комплексов; повышенном риске развития гельминтных инфекций — если лечение гельминтоза неэффективно, рекомендуется временно прекратить терапию; сахарном диабете; синдроме нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимости фруктозы или дефиците сахарозы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу).

Молекулы IgG проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Применение препарата **при беременности и кормлении грудью** возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенци-

альный риск для плода, следует соблюдать осторожность при назначении препарата кормящим женщинам.

Способ применения и дозы. Препарат вводят п/к в область дельтовидной мышцы или в переднелатеральную область бедра. Дозу и частоту введения препарата определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей, рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед. Оценку эффективности терапии препаратом следует проводить не ранее чем через 12 нед лечения препаратом. Терапия проводится длительно. Отмена препарата приводит к возврату повышенного уровня свободного IgE и развитию соответствующих симптомов. Чтобы установить дозу препарата после прерывания лечения на период менее 1 года, следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, установленную до введения начальной дозы. Если лечение прерывалось на 1 год или более, то для установления дозы препарата следует определить общую концентрацию IgE в сыворотке крови повторно. Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями кроме воды для инъекций. Максимальная переносимая доза до настоящего времени не определена. Препарат не применяют для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса.

Побочные действия. Инфекции и инвазии: редко — гельминтные инфекции. Со стороны иммунной системы: редко — анафилактические реакции и другие аллергические состояния. Со стороны нервной системы: часто — головная боль (особенно у детей); иногда — головокружение, сонливость, чувство усталости, парестезии, синкопальные состояния. На фоне применения препарата следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами. Со стороны сосудистой системы: иногда — постуральная гипотензия. Со стороны дыхательной системы: иногда — фарингит, кашель, гриппоподобное состояние, аллергический бронхоспазм; редко — отек гортани. Со стороны ЖКТ: иногда — тошнота, диарея, диспепсические явления, увеличе-

ние массы тела. У детей часто — боль в верхнем отделе живота. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: иногда — крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация; редко — ангионевротический отек, алопеция. Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, припухлость суставов, отечность рук. Местные реакции: часто — реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. При проведении клинических исследований с применением омализумаба (Ксолара) у ряда пациентов развилась тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, а также малигнизация (0,5 и 0,18% для препарата и плацебо соответственно).

Ингаляционные и пероральные ГК, ингаляционные β_2 -агонисты, производные лейкотриена, теофиллин и пероральные антигистаминные средства не влияют на безопасность применения омализумаба.

Форма выпуска: *Omalizumab* (ксолар) порошок для раствора для инъекций 150мг во флаконах, порошок для раствора для инъекций 75мг во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах 2 мл.

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В настоящее время доказана определяющая роль иммунологических механизмов в развитии и поддержании аллергического воспаления в дыхательных путях, составляющего патогенетическую основу БА и определяющего развитие бронхиальной обструкции в ответ на воздействие как иммунологических, так и не иммунологических стимулов (Чучалин А.Г., 1994; Гуцин И.С., 1998; Durham S.R., 1999).

В настоящее время, существует большой прогресс в изучении закономерностей и механизмов нарушений иммунологической реактивности у детей, больных бронхиальной астмой. Доказано, что острые респираторные инфекции (далее-ОРИ) являются наиболее частыми триггерами обострений БА.

Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с БА

по-прежнему остаются серьезной социально-экономической проблемой — в осенне-зимний период они являются причиной более 90% всех обращений за амбулаторной помощью, обуславливая огромное количество пропущенных рабочих дней родителями, школьных занятий детьми и также значительными денежными издержками на лекарственные препараты. Немаловажен экономический аспект проблемы ОРИ.

Бронхиальная астма со среднетяжелым и тяжелым течением у детей сопровождается Т-лимфопенией гипосупрессорного типа (у ряда детей: снижением соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8)), В-лимфопенией (снижением секреции sIgA, высоким уровнем IgE, высоким уровнем IgM при измененных значениях IgG), дефектностью фагоцитоза (снижением уровня и активности лизоцима, нарушением синтеза интерферонов и др.), увеличением продукции провоспалительных иммуноцитокинов. Указанные нарушения являются одной из причин развития хронического воспаления при бронхиальной астме.

Современные достижения в области иммунологии и иммунофармакологии позволили внедрить в практику здравоохранения инновационные лекарственные средства, корригирующие функционирование иммунной системы у детей с БА. Список препаратов, традиционно используемых в целях иммунотерапии, постоянно растет. Согласно классификации, предложенной J.W. Hadden и дополненной отечественными иммунологами, все иммуномодуляторы разделены на следующие группы: тимические, микробные, костномозговые, индукторы интерферонов, нуклеиновые кислоты, растительные, химически чистые иммуномодуляторы. Принципы клинического применения иммуномодуляторов в острую фазу ОРИ должны основываться на одновременном назначении с этиотропными препаратами (антибактериальными или противовирусными средствами), что позволяет добиться клинического эффекта при заболеваниях, торпидных к проводимой стандартной терапии. При этом включение иммуномодулирующих средств в схему комплексной терапии должно происходить с первых дней заболевания. Выбор иммуномодулятора определяет врач в зави-

симости от особенностей клинического течения заболевания, степени его тяжести и стадии, характера иммунограммы. В виде монотерапии иммуномодуляторы назначаются при проведении иммунореабилитационных мероприятий детям с БА, а также перед началом осенне-зимнего сезона для профилактики ОРВИ и обострения бронхиальной астмы.

В связи с вышеперечисленными особенностями, в программе комплексного лечения детей с БА иммунореабилитация их является одним из основных мероприятий, поскольку вирусные инфекции, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания и персистенции бактериальной микрофлоры в верхних дыхательных путях. Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях (состояниях), связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностимулирующей активностью, называется иммунотерапией, а сами препараты можно разделить на 4 большие группы: 1) иммуномодуляторы, 2) иммунокорректоры, 3) иммуностимуляторы, 4) иммунодепрессанты.

Иммуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуностимулирующей активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Иммунокорректоры – средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммуностимулирующей активностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» (т.е. прицельного) действия.

Иммуностимуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

В связи с тем, что у 83,3% пациентов с БА в период ремиссии заболевания имеются нарушения функционирования системы интерферона, в частности

нарушен синтез α -интерферона, который является одним из главных механизмов в организме по обеспечению антивирусного состояния, весьма обоснованным у данных детей является назначение им интерферонов как естественных факторов неспецифической защиты организма и медиаторов иммунитета. Все интерфероны (ИФН) условно делятся на 1) природные (1-го поколения) – человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) и 2) рекомбинантные (2-го поколения), созданные с помощью технологий генной инженерии. В клинической практике в последнее время акцент делается на рекомбинантные средства (**интерферон альфа-2 β** . Торговые названия: **реаферон, виферон, гриппферон, генферон, лаферон**). Механизм действия заключается в том, что ИФН-индуцированные белки блокируют вирусные м-РНК (остановка трансляции вирусных белков, подавление репродукции вируса). Однако, применение ИФН ограничено в связи с тем, что их следует применять многократно, преимущественно в суппозиториях и в высоких дозах в силу небольшого периода выведения и наличия достаточно большого количества ограничений к применению (тромбоцитопения, нейтропения, опухоли кожи, атопический дерматит, себорейный дерматит, сопутствующая терапия транквилизаторами и антидепрессантами, нарушение функции иммунной системы). При парентеральном введении ИФН (реаферон) возможны озноб, повышение температуры, утомляемость, кожные высыпания и зуд, а также лейко- и тромбоцитопения, в случае последних необходимо проведение анализа крови 2-3 раза в неделю. При перифокальном введении возможно развитие местной воспалительной реакции. Интерферон альфа-2 β способен снижать активность Р-450 цитохромов и, следовательно, влиять на метаболизм целого ряда лекарственных средств (циметидина, фенитоина, курантила, теофиллина, диазепама, пропранолола, варфарина, некоторых цитостатиков), может усиливать нейротоксическое, миелотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, назначавшихся ранее или одновременно с ним. Следует избегать совместного назначения с препаратами, угнетающими ЦНС, иммуносупрессивными препаратами (включая пероральные и парентеральные формы кортикостероидов).

С целью иммунореабилитации пациентов с БА и профилактики респираторных вирусных инфекций у детей все шире применяются индукторы интерферонов, так как они не обладают антигенностью и способствуют выработке своего собственного интерферона. Среди индукторов интерферонов на нашем рынке имеется достаточно широкий спектр лекарственных средств.

Циклоферон (содержит акридонуксусную кислоту) обладает иммуностимулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием. Используется у детей старше 4 лет. Назначается детям внутримышечно, внутривенно 1 раз/сут из расчета суточной дозы 6–10 мг/кг по схеме, а также в таблетках (0,06, 0,125 г): в возрасте 4-6 лет по 150 мг, в возрасте 7-11 лет по 300 мг, старше 12 лет 450 мг на прием один раз в день, за полчаса до еды, не разжевывая. Побочные эффекты: гиперчувствительность, диспепсические расстройства. Противопоказан детям до 4 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату, декомпенсированном циррозе печени. При заболеваниях щитовидной железы лечение следует проводить под контролем эндокринолога.

Тиролон (торг. название **амиксин**) — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда. Биодоступность 60%, до 80% связан с белками плазмы крови, выводится преимущественно в неизменном виде через кишечник. Для профилактики гриппа и ОРВИ амиксин назначают по 0,125 г (1 таблетка) 1 раз/день после еды на 1, 2, 4-й день от начала респираторной инфекции (курсовая доза — 0,18 г). У детей старше 7 лет препарат используют по той же схеме, но по 0,06 г на прием. Побочные эффекты: гиперчувствительность, диспепсические расстройства, кратковременный озноб. Противопоказан амиксин детям до 7 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату.

Инозин пранобекс (торг. название **гроприносин**) — оказывает иммуномодулирующее, противовирусное действие, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов, повышая неспецифическую реактивность организма. Одновременно блокирует размножение

вируса путем повреждения его генетического аппарата. Назначается препарат детям при вирусных инфекциях на фоне иммунодефицита внутрь в дозе 50 мг/кг/сут (таблетка 0,5 г) 3–4 раза в день, курс лечения — 5–8 дней. Побочные эффекты (>1% случаев): повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и карбамидного азота в крови, диспепсические расстройства, боли в суставах, головная боль, утомляемость. Противопоказан препарат больным с гиперчувствительностью, мочекаменной болезнью, подагрой, тяжелой почечной недостаточностью, детям до 1 года, в период беременности и кормления грудью.

Умифеновир (торг. название **арбидол, белорусский аналог – арпетол**) – противовирусное средство. Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавируса. По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие. Обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. C_{max} при приеме в дозе 50 мг достигается через 1,2 ч, в дозе 100 мг - через 1,5 ч. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ равен 17-21 ч. Около 40 % выводится в неизменном виде, в основном с желчью (38,9 %) и в незначительном количестве почками (0,12 %). В течение первых суток выводится 90 % от введенной дозы. Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет, беременность и лактация. Разовая доза: детям от 6 до 12 лет - 100 мг, старше 12 лет и взрослым - 200 мг (4 таблетки по 50 мг) 1 раз/сут 10-14 дней. Профилактический курс: указанные дозы 3 раза в неделю, курс 3-4 недели.

Азоксимера бромид (торг. название **полиоксидоний**). Основой механизма иммуно-модулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуля-

ция образования антител, обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Способ применения: парентеральный (в/м, в/в в ампулах, флаконах), интраназальный, ректальный (суппозитории). Обладает высокой биодоступностью (70% - 89% в зависимости от формы выпуска), C_{max} в крови через 1 час после введения. Период полураспределения - около 0,5 часа, $T_{1/2}$ - 36,2 часа. В организме гидролизуется до олигомеров, выводятся преимущественно почками. Полиоксидоний в суппозитории 6 мг применяется: у детей старше 6 лет ректально, у взрослых ректально и вагинально по 1 суппозитории 1 раз в сутки; ежедневно в течение 3-х дней, затем через день курсом 10-20 суппозиторий; сублингвально – ежедневно в дозе 0,1-0,15 мг/кг в течение 10 дней; интраназально (дозу 6 мг растворяют в 1 мл (20 капель) дистиллированной воды, 0,9 % раствора хлорида натрия или кипяченой воды комнатной температуры) - по 0,05-0,1 мг/кг в каждый носовой ход 2-3 раза в день в течение 2 дней. Закапывать дробно по 3-5 капель через 10-15 мин. Проводят до 5 подобных курсов. Парентерально препарат назначают детям от 6 месяцев в дозе 3 мг (внутримышечно или внутривенно капельно 0,1-0,15 мг/кг) ежедневно, через день или 2 раза в неделю курсом 5-10 инъекций. Побочное действие: болезненность в месте введения препарата, индивидуальная непереносимость. Противопоказания: беременность, лактация, детский возраст до 6 мес (парентеральное, интраназальное, сублингвальное применение), до 6 лет (в суппозиториях), острая почечная недостаточность. С осторожностью применяют препарат при нарушении функции почек, в пожилом возрасте, не изучалось применение препарата у пациентов с нарушением функции печени, при беременности, лактации.

Пидотимод (торг. название **имунорикс**) стимулирует и регулирует клеточный и гуморальный иммунитет в условиях иммунодефицита. Пидотимод действует: на Т-клеточный иммунитет путем усиления активности естественных киллеров и активирования фагоцитоза; на гуморальный иммунитет путем увеличения продукции цитокинов. Хорошо всасывается при приеме внутрь,

биодоступность составляет 45%. $T_{1/2}$ составляет 4 ч. Препарат может влиять на эффективность лекарственных средств, подавляющих или стимулирующих функциональную активность лимфоцитов. Препарат не рекомендуется применять при беременности и в период лактации, хотя в экспериментальных исследованиях на животных эмбриотоксического и тератогенного действия при применении препарата отмечено не было. Из побочных действий возможны аллергические реакции.

Не следует назначать пидотимод детям до 3 лет, при повышенной чувствительности к компонентам препарата. С осторожностью применяют у пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии E, аллергическими реакциями в анамнезе.

Назначается взрослым по 800 мг пидотимода (2 флакона) 2 раза/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Суточная доза препарата не должна превышать 1600 мг. Детям старше 3 лет по 400 мг пидотимода (1 флакон) 2 раза/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Суточная доза препарата на прием не должна превышать 800 мг. Длительность курса лечения не должна превышать 90 дней.

Глюкозаминилмурамилдипептид (торг. название **ликопид**) представляет собой синтезированный активный фрагмент бактериальных клеточных стенок глюкозаминил-мурамилдипептид (ГМДП). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию T- и B-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th_1/Th_2 -лимфоцитов в сторону преобладания Th_1 . Биодоступность препарата составляет 7-13%. Степень связывания с альбуминами крови слабая. C_{max} — через 1,5 часа после приёма, $T_{1/2}$ - 4,3 часа. Активных метаболитов не образует, выводится в основном через почки в неизменном виде. Применяется у взрослых и детей (с 3-х лет) в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитными состояниями: детям 3-14 лет в виде таблеток по 1 мг, взрослым по 10 мг внутрь или сублингвально за 30-40

мин до еды 1 раз в день в течение 10 дней. **Противопоказания** для применения ликопида: гиперчувствительность к препарату; беременность и лактация; детский возраст до 3 лет (таблетки 1 мг); детский возраст до 18 лет (таблетки 10 мг); врожденные нарушения обмена веществ (алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукрайзомальтазы); состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата. Применение при аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется вследствие отсутствия результатов соответствующих клинических исследований. **Побочное действие:** Часто (1-10%) - в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до $37,9^{\circ}\text{C}$), что не является показанием к отмене препарата, артралгии, миалгии. Редко (0,01-0,1%) - кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений ($>38,0^{\circ}\text{C}$). При повышении температуры тела выше $38,0^{\circ}\text{C}$ возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов Ликопида. Очень редко (меньше 0,01%) - диарея. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Препарат повышает эффективность противомикробных лекарственных средств, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикоиды снижают биологический эффект Ликопида.

Анаферон детский (далее АД) – содержит антитела к гамма - интерферону человека аффинно очищенные: смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С50 - 0,003 г. Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат. Оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов и Т-хелперов (Тх) [15]. Повышает функциональный резерв Т-хелперов и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Индуцирует образование эндогенных ранних интерферонов (a/b) и гамма-

интерферонов (ИФН γ). Является индуктором смешанного T χ_1 и T χ_2 -типа иммунного ответа: повышает выработку цитокинов T χ_1 (ИФН γ , ИЛ-2) и T χ_2 (ИЛ-4, 10), нормализует (модулирует) баланс T χ_1 /T χ_2 активностей. Повышает функциональную активность фагоцитов и NK клеток. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. Обладает антимуtagenными свойствами. Применяется как профилактика и лечение (в составе комплексной терапии) ОРВИ, гриппа, герпетического поражения кожи и слизистых, а также в составе комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний, возникающих в результате частых (рецидивирующих) заболеваний дыхательных путей бактериальной этиологии. Может применяться у детей с 6 мес. возраста. В Республике Беларусь, в России анаферон используется более 10 лет, клинически эффективен и безопасен, не имеет противопоказаний, побочные эффекты не выявлены. Накоплен многолетний практический опыт применения АД, при этом не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов, нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами и продуктами питания, что указывает на высокую безопасность и низкую токсичность препарата.

Были проведены многочисленные клинические исследования эффективности и безопасности анаферона у детей: при гриппе и других ОРВИ (в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург, n = 101), Российском государственном медицинском университете (Москва), Волгоградском государственном медицинском университете); в комплексном лечении ветряной оспы (Вольск, Москва, Российский государственный медицинский университет, n = 136), инфекционного мононуклеоза (на базе Сибирского государственного медицинского университета (Томск) и Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург)). В группах детей, получавших АД, зарегистрировано достоверное сокращение тяжести и длительности основных клинических проявлений вирусных инфекций, осложнений, сроков пребывания детей в стационаре. Выявлено положительное действие АД на интерфероновый статус: применение препарата способствовало выраженной индукции эндогенных интерферонов на 2—3 сутки лечения и препятствовало снижению продукции интерферона

лимфоцитами на этапе реконвалесценции. Отмечено восстановление нормального содержания в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+), снижение уровня IgE и повышение уровня секреторного IgA. На фоне приема АД наблюдалось достоверное увеличение индуцированной и спонтанной продукции ИФН- γ и ИФН- α в сравнении с контрольной группой.

В 2003 году получен патент на использование анаферона детского для экстренной химиопрофилактики клещевого энцефалита [Патент № 2281784 от 20.08.06г «Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей», ФГУ "НИИ детских инфекций Росздрава", г. Санкт Петербург, Россия]. При проведении сравнительного исследования было доказано, что АД достоверно в сравнении с контрольной группой детей, получавших противоклещевой иммуноглобулин, уменьшает риск возникновения клещевого энцефалита. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях.

На базе МДОУ № 191 «Центр развития ребенка» г. Кемерово в 2005 г была проведена работа по изучению эффективности АД у детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. По результатам исследования было зарегистрировано уменьшение содержания микроорганизмов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, повышение активности лизоцима ($p < 0,001$), увеличение уровня IgA ($p < 0,05$) и sIgA в носовом секрете ($p < 0,001$).

На базе Российского государственного медицинского университета под руководством С.А. Сергеева, О.В. Кладова, В.Ф. Учайкина было проведено клиническое плацебо-конт-ролируемое исследование применения анаферона детского у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом ($n = 100$) в ходе которого достоверно была доказана эффективность анаферона для лечения стенозирующего ларинготрахеобронхита смешанной вирусно-бактериальной этиологии на фоне применения антибактериальных препаратов.

В Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко было проведено клиническое исследование с применением анаферона у

детей ЧДБ в возрасте 4-6 лет, в результате которого была доказана клинико-лабораторная эффективность препарата с сокращением частоты заболеваемости детей в 2 раза, сроков и кратности назначения антибактериальных препаратов, в сравнении с контрольной группой. Терапия анафероном в течение 1 мес. у ЧДБ позволила значимым образом улучшить состояние микробиоценоза ротоглотки. Сократилась частота выявления патогенных возбудителей, в том числе у половины детей удалось добиться эрадикации β – гемолитического стрептококка группы А, а его выделение снизилось с 83,8 до 46,7%, выделение золотистого стафилококка уменьшилось в 5 раз, в 3 раза сократилось выделение грибов рода *Candida*, не было обнаружено выделения микробных ассоциаций.

Очень интересны данные результатов опубликованного клинического исследования, проведенного на базе Уральской государственной медицинской академии Росздрава, в котором были представлены данные о результатах лечения взрослых смешанной вирусно-бактериальной инфекцией (развитие внебольничной пневмонии, преимущественно пневмококковой этиологии на фоне исследования парных сывороток и обнаружения в крови диагностического титра антител к вирусам гриппа типа А и В, аденовирусу, респираторно-сентициальному вирусу). При этом было доказано, что включение анаферона в комплексное лечение заболевания в сравнении с группой контроля, получавшей аналогичное лечение, но без анаферона, приводит к сокращению периода применения антибиотикотерапии, длительности заболевания и в целом к уменьшению сроков госпитализации.

Таким образом, анаферон, обладая не только противовирусными, но и выраженными иммуномодулирующими свойствами, оказывает положительное влияние на показатели местной защиты верхних дыхательных путей, способствует уменьшению обсемененности слизистой оболочки верхних дыхательных путей патогенными микроорганизмами у детей, улучшая работу мукоцилиарного транспорта, сокращая длительность контакта, уменьшая вероятность закрепления патогенной микрофлоры с клетками эпителия верхних дыхатель-

ных путей. При этом ни в одном из исследований не было зафиксировано неблагоприятных побочных эффектов, взаимодействий с другими лекарственными средствами. В связи с этим, оправдано применение анаферона у детей не только для профилактики, но и в комплексном лечении ОРЗ на фоне применения антибактериальных препаратов. Снижение заболеваемости, облегчение течения клинических симптомов ОРЗ на фоне приема Анаферона детского являются основанием для его использования у часто болеющих ОРЗ на фоне антибиотикотерапии. Препарат принимают по 1 таблетке на прием, за 30 минут до или 30 минут после приема пищи. Таблетку следует держать под языком до полного растворения (по возможности не проглатывая и не разжевывая). При назначении препарата детям младшего возраста (6 месяцев - 3 года) рекомендуется растворять таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры. Препарат назначают по следующей схеме: в первые 2 часа препарат принимают каждые 30 минут, вне связи с приемом пищи; затем в течение первых суток препарат принимают еще 3 раза через равные промежутки времени. Со вторых суток и далее принимают по 1 таблетке 3 раза в день до полного выздоровления. В профилактических целях Анаферон детский можно принимать достаточно долго – до 3-х месяцев в случае необходимости. При этом не формируется зависимость и привыкание к препарату.

В рамках Ежегодного Конгресса Европейского Респираторного общества 2013 (ERS 2013), проходившего с 7 по 11 сентября 2013 г. в Барселоне, были представлены результаты рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности Анаферона детского в профилактике и лечении рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. Заведующая кафедрой педиатрии Новосибирского медицинского университета, профессор Кондюрина Е.Г. с соавт. (Россия) представила данные, подтверждающие, что применение Анаферона детского в профилактике и лечении рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой приводит к сокращению длительности и тяжести инфекции, существенно снижает частоту повторных

ОРВИ и предотвращает развития вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы. Анаферон детский признан Европейским респираторным обществом, как эффективный препарат для терапии рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой.

На 23-ем Конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Берлин, 27-30 апреля 2013г.), собравшем более 10 000 специалистов из разных стран мира, были представлены результаты сравнительного рандомизированного клинического исследования клинической и противовирусной эффективности препарата Анаферон детский у детей с гриппом, которое проводилось в рамках научно-исследовательской работы, осуществляемой ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России совместно с компанией НПФ «Материя Медика Холдинг». В исследовании принимали участие: Лобзин Ю.В., заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, главный внештатный специа-лист Минздрава РФ по инфекционным болезням у детей, директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России; Волжанин В.М., ученый секретарь ФГБУ НИИДИ ФМБА России, доцент; Бабаченко И.В., д.м.н., руководитель отдела респираторных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

В исследование были включены дети, госпитализированные в клинику НИИДИ (отделение респираторных инфекций) по поводу гриппа с высокой лихорадкой и выраженными клиническими симптомами заболевания. Дети в возрасте от 1 года до 12 лет (большинство из них младше 3-х лет) с положительным экспресс-тестом на грипп включались в исследование (всего 102 пациента). Пациенты с подтвержденным с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции) диагнозом гриппа рандомизировались в 2 группы и включались в анализ оценки эффективности лечения. Первая группа детей получала лечение Анафероном детский по лечебной схеме в течение 5 дней; вторая группа детей 5 дней лечилась Осельтамивиром («Тамифлю»). В течение 7 дней наблюдения регистрировали клинические симптомы гриппа; в образцах из носа/глотки, которые брали ежедневно, определяли наличие/отсутствие вируса гриппа методом ПЦР. Эксперты в результате исследования установили, что Анаферон дет-

ский – эффективное и безопасное средство для лечения гриппа у детей. Его клиническая и противовирусная эффективность сопоставима с эффективностью Осельтамивира – препарата, который на сегодняшний день является «золотым стандартом» терапии гриппа. Ни у одного пациента не было зарегистрировано развития вторичных инфекционных заболеваний/осложнений, потребовавших назначения антибактериальной терапии. Результаты исследования заинтересовали организаторы Конгресса, а также специалисты и многие участники форума из стран Европы и Америки.

И в заключение необходимо отметить, что 14 декабря 2013 года в Государственном Кремлевском дворце (Москва) в 16-й раз прошло чествование лауреатов Премии "Марка №1 в России". Национальная премия народного доверия «Марка №1 в России» - это один из самых значимых и объективных способов оценки успешности того или иного бренда на отечественном рынке. Уникальность проводимого конкурса заключается в том, что обладателей престижной награды определяют не члены жюри или специальная экспертная комиссия, а сами потребители. В этом году голосование проходило в 50-ти категориях. В сложнейшей категории «Противовирусные препараты» лауреатом Премии «Марка года №1 в России» в Кремле стал лекарственный препарат АНАФЕРОН компании Материа Медика Холдинг.

Используемая литература.

1. Василевский, И.В., Скепьян, Е.Н. Использование сингуляра – новая стратегия лечения аллергического ринита / Рецензируемый научно-практический журнал для врачей ARS medica, №3 (39), февраль 2011. С. 159-172.
2. Глюкокортикоидные препараты / Страчунский Л.С., Козлов С.Н. // Клиническая фармакология - врачу. - Смоленск, СГМА, 1997. - 64 с.
3. Доказательная медицина в диагностике и лечении бронхиальной астмы / Цой А.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г. // Новые лекарства и новости фармакотерапии. - Волгоград, 2002. - Т.2 - № 2. - С. 3-8.
4. Жерносек, В.Ф. Бронхиальная астма у детей: Практическое руководство / В.Ф. Жерносек, И.В. Василевский, Т.П. Дюбкова – Мн.: «Полобиг», 1999. – 194с.
5. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 224с.
6. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина - М.: Издательство «Атмосфера», 2002. - 272 с.
7. Клиническая фармакология в терапевтической практике: учеб. пособие для студентов 6 курса лечебного факультета медицинских университетов и слушателей системы последипломного образования. 2-е изд., перераб. и доп. / под общей ред. В.М. Пырочкина; И.Р. Ерш [и др.] – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 420 с.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана. ред. Дж. Хардман и Л. Лимберд / Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. - 1648 с.
9. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1052 с.
10. Клиническая фармакология: учеб. пособие / Н.С. Парамонова, О.Ф.

Харченко. - Минск: Выш. шк., 2012. - 320 с.: ил.

11. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. В.К. Лепяхина. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.

12. Коррекция заболеваний верхних дыхательных путей у детей на амбулаторном этапе: методическое пособие для студентов педиатрического факультета, врачей педиатров, врачей общей практики, инфекционистов / Е. Н. Скепьян, И. В. Василевский. — Минск: 2014. — 23 с.

13. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой / Л.М. Огородова, О.С. Кобякова, Ф.И. Петровский, И.В. Смоленов и др. // Качественная клиническая практика. - 2002. - № 2. - С. 18-26.

14. Новый этап комбинированной терапии бронхиальной астмы. Серетид: клиническая эффективность и безопасность / Б.А. Черняк, И.И. Воржева // Аллергология. - 2000. - №1. - С. 32-39.

15. Отраслевые стандарты лечения детей с аллергическими заболеваниями в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях МЗРБ.

16. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – Т.1. – 1017 с. – (Серия «Национальные руководства»).

17. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – Т.2. – 1024 с. – (Серия «Национальные руководства»).

18. Принципы клинической фармакологии /Артур Дж. Аткинсон, Даррелл Р. Абертейл, Чарлз Дэниэле, Роберт Л. Жедрик, Сэнфорд П. Марки. Под общей редакцией Г.Т. Сухих. - М.: практическая медицина, 2013. - 527с.

19. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути / Огородова Л.М. // Пульмонология.- 1999. - №1. - С. 84-87.

20. Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.-метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 27с.

21. Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 51с.

22. Тяжелая бронхиальная астма / А.Г. Чучалин // Русс. мед. журнал. - 2000. - Т. 8. - № 12. - С. 482-486.
23. Фармакология: Учебник. - 9-е изд., перераб., доп. и испр. / Д.А. Харкевич – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 736 с.: ил.
24. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового Российского ретроспективного исследования (ФЕДА-2000) / А.Г. Чучалин, И.В. Смоленов, Л.М. Огородова и др. // Пульмонология. Приложение. - 2001. - С.3-20.
25. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IX. - 2009.
26. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы // Перевод с английского. - Издательский дом «Атмосфера» Москва, 2007. - С.78.
27. Antileucotrienes complement corticosteroids in management of mild to moderate persistent asthma // Drugs and Therapy Perspectives. - 2002. - Vol. 18 - P. 6-8.
28. Bateman E.D., Bousquet J., Brauntein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generatig study // Eur. Respir J. - 2001. - Vol.17. - P. 589-595.14.
29. Drugs for pregnant and lactating women / Carl P. Weiner – 2nd ed., Philadelphia, 2009. 1302 p.

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (согласно отраслевым стандартам лечения детей с аллергическими заболеваниями в амбулаторно-поликлинических условиях МЗРБ, 2014г.)

Аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3)

Устранение причинно-значимого аллергена и создание гипоаллергенного быта, гипоаллергенная диета (по показаниям).

Базисная противовоспалительная терапия:

I ступень терапии (легкий интермиттирующий ринит): оральные H1 блокаторы (цетиризин с 6 месяцев, лоратадин с 3 лет в возрастных дозах) и/или деконгестанты, или антилейкотриеновые средства (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки (не в порядке предпочтения));

II ступень терапии (умеренно тяжелый интермиттирующий, легкий персистирующий ринит): оральные H1 блокаторы (цетиризин с 6 месяцев, лоратадин с 3 лет в возрастных дозах), и/или деконгестанты, или интраназальные кортикостероиды (мометазона фураат в 2-12 лет по 50 мкг, старше 12 лет по 100 мкг 1 раз в сутки в обе ноздри, флутиказона пропионат в 4-12 лет по 50 мкг, старше 12 лет по 100 мкг 1 раз в сутки в обе ноздри), или антилейкотриеновые средства (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки) (не в порядке предпочтения);

III ступень терапии (умеренно тяжелый персистирующий ринит): в порядке предпочтения: интраназальные кортикостероиды (мометазона фураат в 2-12 лет по 50 мкг, старше 12 лет по 100 мкг 1 раз в сутки в обе ноздри, флутиказона пропионат в 4-12 лет по 50 мкг, старше 12 лет по 100 мкг 1 раз в сутки в обе ноздри) оральные H1 блокаторы (лоратадин, цетиризин) или антилейкотриеновые средства (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки).

При отсутствии эффекта: увеличить дозу интраназальных кортикостероидов, при зуде и чихании добавить H1 локаторы (цетиризин с 6 месяцев, лоратадин с 3 лет в возрастных дозах).

Астма. Астма с преобладанием аллергического компонента (J45, J45.0)

Устранение причинно-значимого аллергена и создание гипоаллергенного быта, гипоаллергенная диета по показаниям

Базисная противовоспалительная терапия:**

0 ступень – легкая интермиттирующая астма, полностью или хорошо контролируемая астма – базисная терапия не проводится;

I ступень – легкая персистирующая астма, начальная терапия большинства случаев частично- контролируемой и неконтролируемой астмы: низкие суточные дозы ИКС (беклометзон дипропионат дозированный аэрозоль с 6 лет – 100 мкг, будесонид дозированный аэрозоль с 2 лет – 100 мкг, будесонид (небулизация) с 6 месяцев – 250 мкг), флутиказона пропионат дозированный аэрозоль с 1 года – 100 мкг, циклесонид* с 6 лет – 80 мкг) или антилейкотриеновые препараты (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки);

II ступень терапии – средней тяжести персистирующая астма, частично - контролируемая и неконтролируемая астма в отсутствии контроля болезни на терапии первой ступени в течение 1месяца: увеличение в 2 раза низких суточных доз ИКС, или комбинация низких доз ИКГ с бета-2-агонистами длительного действия (флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет, будесонид/формотерол с 6 лет), или комбинация ИКС в низких дозах с антилейкотриеновым препаратом (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки);

III- IV степень - тяжелая персистирующая астма, частично - контролируемая и неконтролируемая астма в отсутствии контроля болезни на терапии второй степени в течение 1 месяца: увеличение в 4 раза низких суточных доз ИКГ, или комбинация увеличенных в 2-4 раза низких суточных доз ИКГ с бета-2-агонистами длительного действия (флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет, будесонид/формотерол с 6 лет), или комбинация увеличенных в 2-4 раза низких суточных доз ИКГ с антилейкотриеновым препаратом (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки);

V степень – при отсутствии контроля болезни максимальными дозами ИКС в сочетании дополнительными медикаментами: оральные стероиды (преднизолон 0,5 мг/кг, как правило не более 15-20 мг/сутки) коротким курсом.

Спазмолитики для быстрого купирования приступов (по показаниям): β 2- агонисты короткого действия – дозированный аэрозоль сальбутамола или фенотерола 1-2 ингаляционные дозы или возрастная доза через небулайзер до 3 раз в течение первого часа оказания помощи, при недостаточном эффекте в течение 1 часа терапии или ухудшении состояния небулизация раствора будесонида в сочетании с раствором сальбутамола или фенотерола в возрастной дозе или дача преднизолона (внутрь, парентерально) 0,5-1 мг/кг с повторением ингаляции бронхолитика в указанных выше дозах.

Плановая бронхолитическая терапия при обострении (по показаниям): дозированный аэрозоль сальбутамола или фенотерола 1-2 ингаляционные дозы или возрастная доза через небулайзер 4 раза в сутки 3-7 дней до купирования обострения, при необходимости пролонгированный теофиллин 10 мг/кг на ночь, при необходимости короткий курс системных стероидов (преднизолон 0,5 мг/кг/сутки, как правило, не более 15-20 мг) внутрь.

Астматический статус (угроза остановки дыхания) [status asthmaticus] (J46)

Оксигенотерапия. Бронхолитическая терапия:

1. Ингаляционные β 2- агонисты короткого действия в комбинации ингаляционным М- холинолитиком: сальбутамола в сочетании с ипратропия бромидом или фенотерола в комбинации с ипратропия бромидом – дозированный аэрозоль по 1-2 ингаляционные дозы или в возрастной дозе через небулайзер до 3 раз в течение первого часа оказания помощи.

2. Преднизолон 6-8 мг парентерально разово.

3. После введения преднизолона ингаляцию повторить.

4. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния в ходе ингаляционной терапии – аминофиллин (эуфиллин) 5 мг/кг массы внутривенно болюсно в течение 30 минут.

5. При признаках передозировки β 2- агониста помощь начинать с введения преднизолона, далее по указанной выше последовательности.

Срочная госпитализация в стационар.

Примечания:

Уровни контроля бронхиальной астмы (ICON, 2012)