

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Корнеева С.И., Левашова О.В.,  
Корнилов А.А., Лунева Ю.В.

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ – ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ  
ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В СООТВЕТСТВИИ С  
ПРОТОКОЛАМИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ.  
ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ



Курск – 2015

УДК: 615.03

ББК: 52.81

Печатается по решению  
редакционно-издательского  
совета ГБОУ ВПО КГМУ  
Минздрава России

**Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Корнеева С.И., Левашова О.В., Корнилов А.А., Лунева Ю.В.** Бронхообструктивный синдром – индивидуальный выбор лекарственной терапии в соответствии с протоколами ведения больных. Принципы фармакотерапии аллергических заболеваний. Курск: КГМУ, 2015.- 117с.

Настоящее учебное пособие адресовано врачам, провизорам, клиническим ординаторам, интернам, студентам медицинских и фармацевтических высших и средних учебных заведений. Его издание преследует цель обеспечить специалистов и учащихся базовой информацией в комплексной форме для правильного формирования лечебного процесса, совершенствования учебного процесса в учебных заведениях по фармакологии, клинической фармакологии и клиническим дисциплинам.

В издании изложены основы клинической фармакологии лекарственных средств, используемых для лечения бронхообструктивных, аллергических заболеваний, представлены современные протоколы ведения больных с указанной патологией.

**Рецензенты:** заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава РФ, д.м.н., профессор **Михин В.П.**, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава РФ, д.м.н., профессор **Юдина С.М.**

Издание осуществлено по решению Центрального методического совета Курского государственного медицинского университета.

ISBN

© **Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Корнеева С.И., Левашова О.В., Корнилов А.А., Лунева Ю.В.**

© ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2015

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

Предлагаемый выпуск (второе издание, переработанное и дополненное) продолжает серию учебно-методических пособий и монографий по клинической фармакологии и фармакотерапии для студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и провизоров. В настоящем издании освещены проблемы медикаментозной терапии в пульмонологии и аллергологии.

Основной целью создания серии является обеспечение учащихся медицинских, фармацевтических вузов, врачей и провизоров информацией о принципах и подходах к дифференцированной терапии заболеваний внутренних органов, основанных на стандартизации методов лечения, учитывающих достижения доказательной медицины и опыт введения формулярной системы фармакотерапии заболеваний. Отличительной чертой выпуска является краткость изложения материала в виде схем, таблиц и алгоритмов. Структурированы основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства различных классов лекарственных средств и отдельных представителей каждой группы препаратов. Это позволяет определить место той или иной группы лекарственных средств в общей схеме фармакотерапии конкретной нозологии.

Важным, с практической точки зрения, является включение в перечень рассматриваемых в пособии препаратов, включенных в формулярный список, протоколы и стандарты лечения заболеваний внутренних органов, изложенные в Федеральном руководстве по рациональному использованию лекарственных средств.

Использование в педагогическом процессе медицинских и фармацевтических вузов изданий публикуемой серии позволит обеспечить студентов новейшей информацией о достижениях клинической фармакологии и фармакотерапии. Для врачей и провизоров данное учебно-методическое пособие может стать настольной книгой, содержащей информацию, необходимую для ежедневной деятельности.

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	3
Содержание.....	4
Список сокращений .....	5
Глава I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ.....	7
1. Основные группы бронхолитических и противовоспалительных препаратов .....	8
2. Клиническая фармакология адреномиметиков .....	8
3. Клиническая фармакология М-холиноблокаторов .....	15
4. Клиническая фармакология производных метилксантина .....	16
5. Клиническая фармакология глюкокортикоидов .....	18
6. Клиническая фармакология антилейкотриеновых препаратов .....	23
7. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток ....	25
8. Клиническая фармакология антител к иммуноглобулину E.....	26
9. Противовоспалительные средства других групп .....	27
10. Комбинированные препараты для лечения бронхообструктивного синдрома .....	29
11. Отхаркивающие средства .....	30
12. Противокашлевые средства.....	32
Глава II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	34
1. Клиническая фармакология блокаторов H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов...	34
2. Стабилизаторы мембран тучных клеток .....	37
3. Глюкокортикостероидные препараты .....	37
Глава III. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ .....	40
Глава IV. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ .....	42
1. Классификация бронхиальной астмы.....	43
2. Цели лечения и медикаментозная терапия бронхиальной астмы .....	51
3. Бронхиальная астма у беременных.....	69
Глава V. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	74
1. Современная классификация ХОБЛ. Комплексная оценка тяжести течения заболевания. ....	75
2. Основные цели лечения ХОБЛ. Немедикаментозная и медикаментозная терапия ХОБЛ .....	78
3. Фармакотерапия обострений ХОБЛ .....	86
Глава VI. ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	95
1. Общие представления о патогенезе аллергических заболеваний .....	95
2. Аллерген-специфическая иммунотерапия .....	97
3. Алгоритмы фармакотерапии аллергических заболеваний.....	99
Список литературы .....	115

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АК – атопический конъюнктивит
- Анти-IgE - антитела к иммуноглобулину E
- АО – ангиоотек
- АР – атопический ринит
- АтД – атопический дерматит
- АШ – анафилактический шок
- АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
- БА – бронхиальная астма
- БОС – бронхообструктивный синдром
- БС – бронхиальный секрет
- БДП – беклометазона дипропионат
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГТФ – гуанозинтрифосфат
- ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
- ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат
- ДДБА– длительнодействующие бета-агонисты
- ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- КДАХ – короткодействующий антихолинергический препарат
- КДБД – короткодействующие бета-агонисты
- КЖ – качество жизни
- МАО – моноаминооксидаза
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- СГКС – системные глюкокортикостероиды
- ТГКС – топические глюкокортикостероиды
- ФВД – функция внешнего дыхания

ФДЭ4 – фосфодиэстераза 4 типа

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

FDA – Food and Drug Administration (Управление по лекарственным средствам и пищевым продуктам, США)

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме)

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких)

IgE – иммуноглобулин E

PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода

SatO<sub>2</sub> – сатурация кислородом (степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом)

## ГЛАВА I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ

**Бронхообструктивный синдром (БОС)** или синдром бронхиальной обструкции – это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Термин «бронхообструктивный синдром» не может быть использован как самостоятельный диагноз, это симптомокомплекс какого-либо заболевания, нозологическую форму которого следует установить во всех случаях развития бронхиальной обструкции.

БОС формируется за счет следующих основных компонентов:

1. Спазм бронхов;
2. Отек слизистой оболочки;
3. Выделение вязкого секрета и закупорка бронхов;
4. Склеротические изменения бронхов.

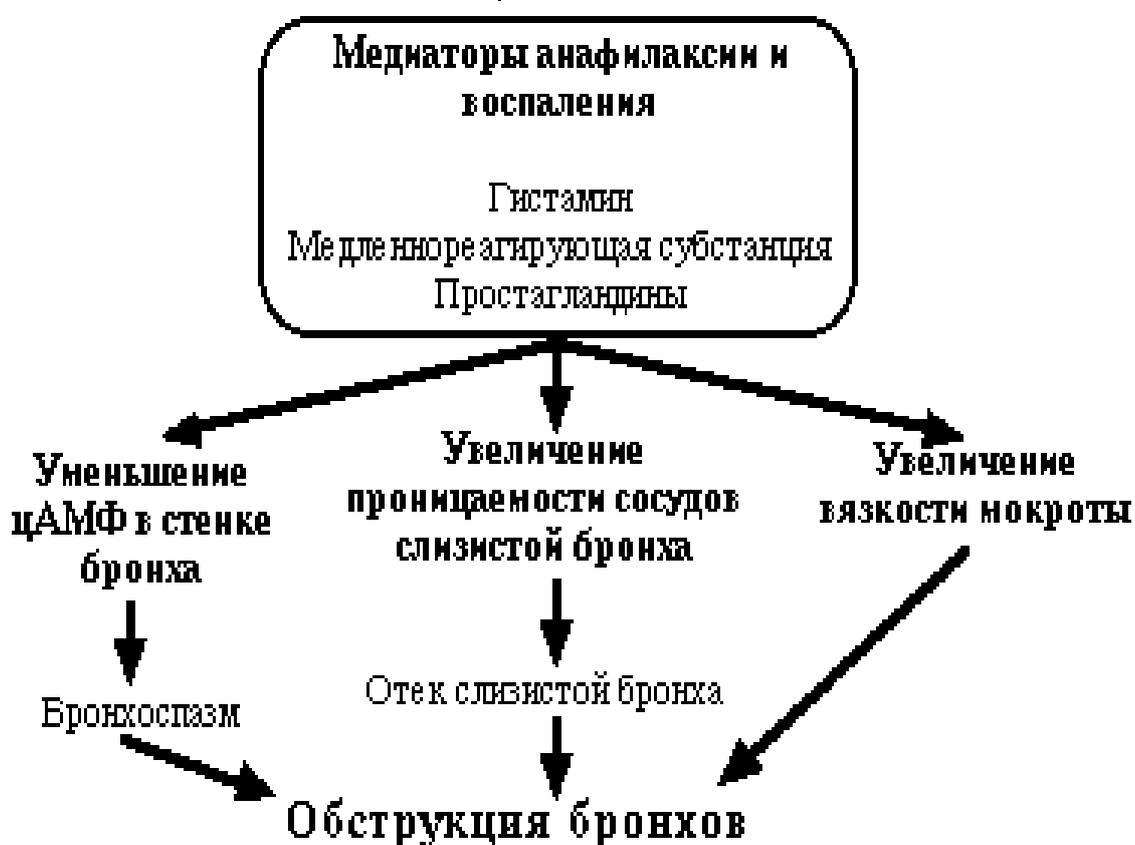


Рис. 1. Патогенез БОС.

Для устранения указанных механизмов нарушения бронхиальной проходимости в настоящее время используют препараты, обладающие бронхолитическим действием, устраняющие воспалительный процесс в бронхолегочной системе, оказывающие влияние на секрецию и транспорт мокроты.

## **1. Основные группы бронхолитических и противовоспалительных препаратов**

### **I. Бронхолитические препараты**

1. Стимуляторы адренорецепторов (адреномиметики)
2. Ингибиторы бронхоспазма (блокаторы М-холинорецепторов)
3. Ингибиторы фосфодиэстеразы (производные метилксантина)

### **II. Противовоспалительные средства**

1. Кортикостероидные гормоны
2. Антилейкотриеновые препараты
3. Стабилизаторы мембран тучных клеток
4. Антитела к иммуноглобулину Е (Анти – IgE).

### **III. Комбинированные препараты**

## **2. Клиническая фармакология адреномиметиков**

### ***Классификация адреномиметиков***

- I. Влияющие на альфа,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - адренорецепторы:
  - адреналин
  - эфедрин
- II. Влияющие на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - адренорецепторы:
  - изопреналин
  - орципреналина сульфат
- III. Влияющие на  $\beta_2$ - адренорецепторы (селективные):
  - *Препараты короткого действия*, быстродействующие (КДБА) (длительность действия 4-6 часов):
    - тербуталин
    - фенотерол
    - сальбутамол

➤ *Препараты длительного действия* (длительность действия 12-14 часов):

а) ингаляционные формы

- формотерол
- сальметерол
- индекатерол

б) таблетированные формы:

- кленбутерол
- сальбутамол (пролонгированные формы).

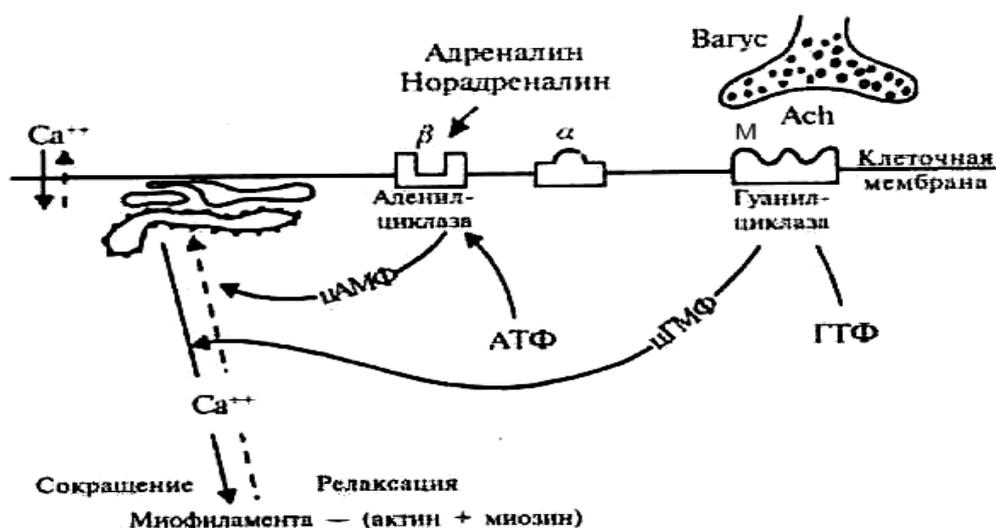
Таблица 1

**Коэффициент селективности ( $\beta_2/\beta_1$ ) некоторых адреномиметиков**

Изопреналин	1
Фенотерол	120
Сальбутамол	1375
Формотерол	400
Сальметерол	85000

**Механизм действия адреномиметиков:**

- увеличение внутриклеточного содержания цАМФ;
- торможение выделения биологически активных веществ из тучных клеток;
- увеличение функциональной активности  $\beta_2$ -адренорецепторов;
- усиление мукоцилиарного транспорта.



**Рис. 2.** Механизмы действия адреномиметиков и М-холиноблокаторов.

*Примечание:* Асh — ацетилхолин.

## Дозирование бета-адреномиметиков

При использовании дозированных ингаляторов с  $\beta_2$ -агонистами, максимальное количество вдохов составляет 8 за сутки (распределяют на 2-4 ингаляции в зависимости от длительности действия адреномиметиков). При использовании других способов доставки – дозы и кратность применения уточняются по прилагаемой инструкции.

**Показания к ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам короткого действия:** купирование острых симптомов астмы, профилактическое применение перед нагрузкой при бронхоспазме физического усилия.

**Показания к ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам длительного действия:** долговременная профилактика симптомов, особенно ночных, добавляются к противовоспалительной терапии, профилактика бронхоспазма физического усилия.

**Противопоказания:** гипертиреозидизм, сердечная недостаточность, аритмии, удлинение Q-T интервала, гипертензия, беременность, диабет (для парентерального назначения).

**Соблюдать осторожность:** при совместном использовании с другими симпатомиметиками, при гипоксии; иметь в виду возможность развития гипокалиемии при совместном назначении с теофиллинами, кортикостероидами, диуретиками.

**Побочные эффекты:** тремор конечностей, нервное возбуждение, головная боль, периферическая вазодилатация, тахикардия, подергивания мышц и миоклонусы.

Среди побочных эффектов адреномиметиков следует также отметить:

- **синдром «рикошета»** - усиление бронхоспазма вследствие  $\beta_2$ -блокирующего действия метаболитов адреномиметиков
- **синдром «замыкания легких»** - обусловленный отеком слизистой бронхов в результате повышения проницаемости капилляров из-за излишней стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов и дилатации сосудов бронхов.

Следует отметить, что в развитии толерантности к адреномиметикам или усилению бронхоспазма на фоне их приема, кроме указанных синдромов может иметь значение снижение ответа  $\beta_2$ -рецепторов в результате их дизрегуляции, а также феноменом «холодного аэрозоля», высокая скорость ингаляции препарата, действие растворителей.

### Формотерол

Фармакодинамические особенности - наряду с длительным действием формотерол обладает быстрым действием (высокая скорость развития бронходилатирующего эффекта), что позволяет использовать его как для профилактики, так и для купирования бронхоспазма.

### Индакатерол

Новый селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (в течение 24 часов) при однократном приеме. Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (повышение объема форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ1) на протяжении 24 часов. Препарат характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 минут после ингаляции), сопоставимым с эффектом сальбутамола. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2-4 часа после ингаляции.

Показания к применению индакатерола: длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Индакатерол следует назначать пациентам:

- с впервые выявленной ХОБЛ и ранее не принимавшие длительно действующие бронходилататоры;
- получающим короткодействующие бронхолитики, ИГКС и другие препараты, не соответствующие их стадии заболевания согласно рекомендациям GOLD;
- у которых назначение тиотропия бромида не обеспечивает контроль над заболеванием (сохраняются обострения, пациент не

удовлетворен качеством проводимой терапии и т.п.). В этом случае возможна замена тиотропия на индакатерол или добавление последнего к уже проводимому лечению.

#### **Аэрозольные системы для доставки препаратов:**

- дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), бесфреоновые ДАИ, ДАИ, активируемые вдохом;
- комбинация дозированных ингаляторов со спейсерами;
- дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ): однократные капсульные, мультидозовые резервуарные, мультидозовые блистренные;
- небулайзеры: струйные или компрессорные (*конвекционный, активируемые вдохом, синхронизованные с дыханием*), ультразвуковые
- новые виды ингаляционных систем: ингалятор Respimat (Boehringer Ingelheim) – жидкостной дозированный ингалятор, имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз. Легочная депозиция аэрозоля при использовании достигает 45%, а орофарингеальная депозиция колеблется от 26 до 54%.

Таблица 2

#### **Устройства доставки препаратов, применяемых при БОС**

<b>Устройство</b>	<b>Препараты</b>
Дозированный аэрозольный ингалятор	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>- агонисты</li> <li>• кортикостероиды</li> <li>• кромогликат натрия и недокромил</li> <li>• М-холиноблокаторы</li> </ul>
Активируемый вдохом ДАИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-агонисты</li> </ul>
Порошковый ингалятор	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math> – агонисты</li> <li>• кортикостероиды</li> </ul>
Небулайзер	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>- агонисты</li> <li>• кортикостероиды</li> <li>• кромогликат натрия</li> <li>• М-холиноблокаторы</li> </ul>

**Преимущества и недостатки устройств доставки ингаляционных препаратов**

Устройство	Преимущества	Недостатки
Дозированный аэрозольный ингалятор	<p>Портативность</p> <p>Быстрая техника</p> <p>Низкая стоимость</p> <p>Не требуется заправки препарата перед ингаляцией</p>	<p>Необходимость четкой координации</p> <p>Невозможность использования при тяжелом обострении заболеваний, у детей, пожилых, при оглушении и т.д.</p> <p>Эффект холодного фреона на мягкое небо</p> <p>Высокая орофарингеальная депозиция препарата</p> <p>Сложность использования высоких доз</p> <p>Влияние фреона на озоновый слой</p>
Дозированный аэрозольный ингалятор + спейсер	<p>Требуется меньшая координация</p> <p>Уменьшает орофарингеальную депозицию препарата</p> <p>Повышает легочную депозицию препарата</p> <p>Относительно недороги</p>	<p>Громоздкость</p> <p>Возможна поломка клапанов</p>
Дозированный аэрозольный ингалятор,	<p>Возможно использование при низкой скорости вдоха</p>	<p>Отсутствует счетчик доз</p> <p>Немного больше по размеру, чем обычный</p>

активируемый вдохом (Легкое дыхание, Autohaler)	Активация вдохом  Обеспечивает высокий комплаенс  Относительно недороги	ДАИ
Порошковый ингалятор	Требуется меньшая координация  Не требуется задержки вдоха  Активация вдохом  Портативность  Нет высвобождения фреона	Требуется высокий инспираторный поток (> 30 л/мин)  Возможна значительная орофарингеальная депозиция  Зависимость функционирования системы от потока большого  Сложность использования высоких доз  Необходимость знакомства с техникой ингаляции
Небулайзер	Требуется меньшая координация  Может быть использован в любом возрасте  Возможна доставка высоких доз  Нет фреона	Громоздкие, шумные, необходима подготовка препарата для ингаляции  Высокая стоимость  Длительное время ингаляции  Возможность контаминации аппарата

Таблица 4

### Сравнение порошковых ингаляторов

Устройство	Тип	Внутреннее	Легочная
------------	-----	------------	----------

	<b>дозирования</b>	<b>сопротивление</b>	<b>депозиция</b>
Spinhaler®	капсульный	низкое	6-12%
Rotahaler®	капсульный	низкое	6-11 %
Diskhaler®	блистерный	умеренное	11-15%
Aerolizer®	капсульный	умеренное	16%
Turbuhaler®	резервуарный	высокое	20-35%
Novolizer®	резервуарный	высокое	20-32%
Easyhaler®	резервуарный	высокое	18-29%
Diskus®	блистерный	умеренное	11-15%
Clickhaler®	резервуарный	высокое	30%
Pulvinal®	резервуарный	умеренное	15%
Dura Spiros®	резервуарный	высокое	37-41 %

*Примечание:* высокое сопротивление - более 0,1 см H<sub>2</sub>O/л сек<sup>-1</sup>, умеренное сопротивление — 0,05-0,1 см H<sub>2</sub>O/л сек<sup>-1</sup>, низкое сопротивление — менее 0,05 см H<sub>2</sub>O/л сек<sup>-1</sup>.

### **3. Клиническая фармакология М-холиноблокаторов**

#### **Основные представители М-холиноблокаторов:**

- ипратропиума бромид;
- окситропиума бромид;
- тиотропиума бромид.

#### **Механизм действия М-холиноблокаторов**

Конкурентное угнетение мускариновых холинергических рецепторов приводит к торможению образования цГМФ из гуанозинтрифосфата (ГТФ) под влиянием гуанилатциклазы. В итоге блокируется бронхоспастический эффект ацетилхолина.

#### **Фармакодинамика**

- начало действия – через 30-60 мин. после ингаляции;

- максимум действия - через 1-1,5 часа;
- длительность действия - 5-6 часов для ипратропиума бромид, 8-12 часов для окситропиума бромид и до 24 часов для тиотропиума бромид.

#### **Дозирование м-холиноблокаторов**

- Ипратропиума бромид – по 2 ингаляции 4 раза в день;
- Окситропиума бромид по 2 ингаляции 2 раза в день;
- Тиотропиума бромид – 1 ингаляция 1 раз в день (не обладает дозозависимым действием).

**Показания:** бронхиальная обструкция, ассоциированная с ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА). Препараты используются в основном для профилактики приступов астмы.

**Противопоказания:** глаукома, гипертрофия предстательной железы, беременность.

**Побочные эффекты:** сухость во рту, запор, кашель, местное раздражение, тахикардия, затруднение или задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами), ангионевротический отек, нечеткое зрение, острая глаукома.

## **4. Клиническая фармакология производных метилксантина**

### **Основные представители**

1. *парентеральные:*

- эуфиллин

2. *пероральные:*

I поколение (длительность действия 10-12 час.):

- теодур;
- теотард;
- теопек;
- теобилонг;

II поколение (длительность действия до 24 час.):

- теодур-24;
- унифил;
- дилатран;
- эуфилонг.

### **Механизм действия**

- блокада А1- и А2- аденозиновых рецепторов, что ведет к бронходилатации;
- ингибирование фосфодиэстеразы в бронхах и тучных клетках, что сопровождается бронходилатацией и торможением высвобождения биологически активных веществ;
- стимуляция мукоцилиарного транспорта.

### **Дозирование**

Парентеральное введение. Эуфиллин при парентеральном введении дает быстрый эффект (в течение 10 - 15 мин.), длительность действия составляет 4-6 часов:

- насыщающая доза - 5-6 мг/кг;
- поддерживающая доза - 10-12 мг/кг/сут;
- при капельном в/в введении - 0,6 мг/кг/час;
- у курильщиков доза увеличивается в 1,5 раза;
- при почечной и/или печеночной недостаточности доза эуфиллина уменьшается до 2 мг/кг/сут;
- максимальная суточная доза эуфиллина 2г.

Пероральное введение (схема насыщения пероральными формами теофиллина)

- с 1-го по 3-й день - 400 мг/сут;
- с 4-го по 6-й день - 600 мг/сут;
- с 7-го по 9-й день - 800 мг/сут.

Рациональная максимальная доза – 1000-1200 мг/сут.

Возможно использование индивидуализированного подхода – последовательное (через 3 дня) увеличение дозы (у детей, у взрослых при массе тела менее 45 кг):

- 12мг/кг/сут (максимум 300 мг/сут);
- 16мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут);
- 20мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут).

**Показания:** купирование (парентеральные формы) и профилактика (пероральные формы) симптомов астмы.

**Противопоказания:** выраженные нарушения функции печени или почек, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хроническая сердечная недостаточность, гипоксемия, артериальная гипертония, гипертиреоз.

**Побочные эффекты:**

- кардиальные (гипотония, тахикардия, аритмии);
- желудочно-кишечные (тошнота, рвота, боли в животе, диарея);
- неврологические (головная боль, тремор, судороги).

## **5. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов**

### **Классификация ГКС по длительности действия:**

1. Препараты короткого действия:

- *кортизон;*
- *гидрокортизон;*

2. Препараты средней длительности действия:

- *преднизолон;*
- *триамцинолон;*

3. Препараты длительного действия:

- *дексаметазон;*
- *бетаметазон.*

### **Классификация ГКС в зависимости от пути введения:**

1. Ингаляционные формы глюкокортикоидов:

- беклометазон (бекотид, бекломет, беклокор, бекодиск);
- флунисолид (ингакорт);
- будесонид (пультмикорт);
- флутиказон (фликсотид).

2. Парентеральные формы глюкокортикоидов.

3. Пероральные формы глюкокортикоидов.

### **Механизм действия ГКС**

- Повышают продукцию липомодулина, ингибирующего фосфолипазу А<sub>2</sub>, что приводит к снижению синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты - циклических эндоперекисей, простагландинов, тромбксана.
- Стабилизируют мембраны лизосом, ингибирует синтез гиалуронидазы, снижают продукцию лимфокинов и тормозит миграцию макрофагов.
- Потенцируют действие катехоламинов, восстанавливают функциональную активность бета-адренорецепторов, приводят к торможению М-холинергической стимуляции, оказывают прямое бронходилатирующее действие, снижают проницаемость капилляров.
- Противоаллергический эффект обусловлен снижением количества базофилов, прямым ингибированием секреции и синтеза медиаторов немедленной аллергии.
- Вызывают лимфопению и инволюцию лимфоидной ткани, чем обусловлена иммуносупрессия.
- Обладают противошоковыми свойствами (усиливают действие катехоламинов и восстанавливают чувствительность рецепторов к катехоламинам).

**Фармакодинамика.** Беклометазона дипропионат является представителем I поколения ингаляционных стероидов, характеризуется коротким действием (около 6 час.). Остальные препараты – II поколение, обладают большей длительностью действия (до 12 час.), большей избирательностью действия, меньшим числом побочных эффектов.

**Фармакологическая характеристика ингаляционных  
глюкокортикостероидов**

<b>Препарат</b>	<b>Местная активность (по сравнению с дексаметазоном, активность которого принята равной 1)</b>	<b>Относительная аффинность связывания с рецептором (по сравнению с дексаметазоном)</b>
Беклометазон	500	13,5
Флунизолид	>100	1,8
Будесонид	1000	9,4
Флутиказон	1000	18,0

При использовании ДАИ около 20% введенного ИГКС попадает в легкие и системный кровоток, остальные 80% - проглатываются и конечная системная биодоступность этой фракции определяется эффектом первичного прохождения препарата через печень.

В табл.6 и 7 представлены сравнительные эквипотентные суточные дозы ИГКС для базисной терапии БА. Следует учесть, что эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от других факторов, в том числе от ингаляционной техники.

Таблица 6

**Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для  
базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет  
(GINA, 2012 г.)**

<b>Препарат</b>	<b>Низкие дозы</b>	<b>Средние дозы</b>	<b>Высокие дозы</b>
Беклометазон ДАИ неэкстремелкодисперсный	200-500	>500-1000	>1000-2000
Беклометазон ДАИ экстремелкодисперсный	100-250	>250-500	>500-1000
Будесонид ДАИ, ДПИ	200-400	>400-800	>800-1600
Флутиказон ДАИ, ДПИ	100-250	>250-500	>500-1000
Мометазон ДПИ	200	≥400	≥800
Циклесонид ДАИ	80-160	>160-320	>320-1280

Таблица 7

**Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной  
терапии астмы у детей в возрасте 5-12 лет (по GINA 2012 г.)**

<b>Препарат</b>	<b>Низкие дозы</b>	<b>Средние дозы</b>	<b>Высокие дозы</b>
Беклометазон ДАИ неэкстремелкодисперсный	100-200	>200-400	>400
Будесонид ДАИ, ДПИ	100-200	>200-400	>400
Будесонид суспензия для ингаляции через небулайзер	250-500	>500-1000	>1000
Флутиказон ДАИ, ДПИ	100-200	>200-500	>500
Циклесонид ДАИ	80-160	>160-320	>320

## Тактика применения системных глюкокортикостероидов

Препаратом выбора является преднизолон. Для купирования астматического статуса используют в/в введение преднизолона в начальной дозе 0,5-1 мг/кг, при отсутствии эффекта - дозу каждого последующего введения можно увеличить в 1,5-2 раза. Для плановой активной терапии средние суточные дозы преднизолона могут составлять от 10 до 40 мг и более (10-20мг/сут – схема малых доз, 20-40мг/сут – схема средних доз, более 40мг/сут – схема больших доз). Суточную дозу принимают утром или 2/3 дозы утром и 1/3 днем. При достижении эффекта дозу глюкокортикоидов медленно (на 0,5-1табл/нед) уменьшают до поддерживающей дозы. Оптимальная поддерживающая доза преднизолона составляет менее 10 мг/сут.

### Безопасные поддерживающие дозы преднизолона:

- для мужчин 7,5 мг/сут;
- для женщин 5 мг/сут.

При кратковременном курсе лечения (до 5-7 дней) глюкокортикоиды можно отменять быстро.

В период поддерживающей терапии глюкокортикоидами могут быть использованы следующие схемы лечения:

- *ежедневный прием* поддерживающей дозы глюкокортикоида
- *альтернирующая* - прием препарата через день в удвоенной дозе
- *интермиттирующая* - прием препарата в течение 4 дней подряд, затем 3 дня перерыв.

**Показания:** ингаляционные ГКС (ИГКС) (начиная с легкой персистирующей астмы) и пероральные, системные формы (СГКС) (при тяжелой астме) используются только для профилактики приступов астмы, парентеральные формы – для купирования тяжелых острых симптомов астмы (резистентных к традиционной бронхолитической терапии). Пероральные ГКС могут быть использованы для кратковременного назначения (3-10 дней): чтобы быстро достичь эффекта.

### **Противопоказания:**

*Ингаляционные формы:* гиперчувствительность, вирусные, бактериальные и грибковые инфекции ротовой полости и бронхов, активный туберкулез, беременность (I триместр), детский возраст (до 5 лет). При наличии язв носовой перегородки, рецидивирующих носовых кровотечениях, при операциях или травмах носа – с осторожностью.

*Глюкокортикоиды системного действия:* язвенная болезнь (в фазе обострения), сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, активная форма туберкулеза, глаукома, микозы, острая вирусная инфекция, продуктивная симптоматика при психических заболеваниях; вирусные и бактериальные заболевания глаз, первичная глаукома, болезни роговицы с повреждением эпителия; бактериальные, грибковые, вирусные поражения кожи, туберкулез, сифилис, опухоли кожи. Ограничения к применению – беременность (оценивают соотношение ожидаемого эффекта терапии и потенциального риска).

### **Побочные эффекты:**

*Ингаляционные формы:* охриплость голоса, кандидоз ротоглотки, редко сыпь, парадоксальный бронхоспазм с одышкой.

*Глюкокортикоиды системного действия:* эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка, сахарный диабет, остеопороз, артериальная гипертензия, психозы, синдром Иценко-Кушинга, тахикардия, слабость, гипокалиемия, задержка жидкости, надпочечниковая недостаточность, снижение процессов репарации тканей, иммуносупрессия, снижение мышечной массы.

## **6. Клиническая фармакология антилейкотриеновых препаратов**

Лейкотриены – биологически активные вещества, образующиеся из арахидоновой кислоты и вызывающие бронхоспазм и секрецию медиаторов воспаления.

### **Классификация ингибиторов лейкотриенов:**

1. Ингибиторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы)
  - *зилеутон*
2. Ингибиторы рецепторов лейкотриенов
  - *зафирлукаст*
  - *монтелукаст.*

### **Механизм действия ингибиторов лейкотриенов:**

Препараты предупреждают сокращение гладкой мускулатуры бронхов под влиянием лейкотриенов C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> (компонент медленно реагирующей субстанции анафилаксии) за счет конкурентной блокады LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) или ингибирования образования лейкотриенов (зилеутон).

### **Фармакокинетика**

Зафирлукаст после приема внутрь быстро и полно всасывается; прием пищи снижает биодоступность на 40%. В крови на 99% связывается с белками (преимущественно с альбуминами). Метаболизируется, выводится с мочой 10% и с калом - 89%.

### **Дозирование**

Зафирлукаст - внутрь 20 мг 2 раза в сутки;

Монтелукаст – внутрь 10 мг перед сном.

**Показания:** долговременный контроль при легкой и средней степени тяжести персистирующей астме. Профилактика симптомов при астме физического усилия.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность. Не рекомендуется назначать при нарушениях функции печени. Лактирующие женщины на период лечения должны приостановить грудное вскармливание.

**Побочные эффекты:** головная боль, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение уровня сывороточных трансаминаз, простудные инфекции у пожилых пациентов, крапивница, ангионевротический отек.

## 7. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток

### Основные представители:

- кромогликат натрия;
- недокромил натрия;
- кетотифен.

### Механизм действия

Препараты блокируют фосфодиэстеразу тучных клеток, что приводит к увеличению содержания в них цАМФ и торможению высвобождения биологически активных веществ.

### Дозирование

*Кромогликат натрия:* для аэрозольной ингаляции взрослым и детям 10 мг (два вдоха) 4 раза в день, при усилении проявлений бронхиальной астмы 6-8 раз в день, дополнительные дозы могут быть назначены перед физической нагрузкой; поддерживающая доза 5 мг (один вдох) 4 раза в день.

*Недокромил натрия:* для аэрозольной ингаляции взрослым и детям старше 6 лет 4 мг (два вдоха) 4 раза в день. Если симптомы астмы под контролем, частота приема может быть снижена до 2 раз в день.

**Показания:** в связи с отсроченным действием, препараты этой группы могут использоваться только для профилактики приступов астмы. Более активным препаратом является недокромил натрия. В настоящее время значимость препаратов данного класса в лечении БА невелика. В большей степени они рассматриваются как антиаллергические средства и их использование целесообразно при ассоциации БА с другими аллергическими заболеваниями (ринит, конъюнктивит, крапивница и др.).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность. При беременности и кормлении грудью назначают с осторожностью.

**Побочные эффекты:** кашель, транзиторный бронхоспазм, раздражение ротоглотки, головная боль, тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, горечь во рту (маскируется вкусом ментола).

## 8. Клиническая фармакология антител к иммуноглобулину E

**Омализумаб** представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1 к антитела, которые селективно связываются с IgE человека.

**Фармакологическое действие** - иммунодепрессивное. Омализумаб ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы FcεRI, лимитирует степень высвобождения медиаторов аллергического ответа.

**Показания к применению:** лечение персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ГКС, у пациентов 12 лет и старше.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность. Следует с осторожностью применять омализумаб у больных с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

В экспериментальных исследованиях омализумаб не оказывал отрицательного влияния на течение беременности, развитие эмбриона и плода, на течение родов и развитие новорожденных.

Адекватных и строго контролируемых исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось. Известно, что молекулы IgG проникают через плацентарный барьер. Применение омализумаба при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Категория действия на плод по FDA — В.

## Побочные действия

Наиболее серьезными нежелательными явлениями при применении омализумаба, отмеченными при проведении клинических испытаний, были анафилаксия и малигнизация. Кроме того могут быть: ощущение усталости, артралгия, головокружение, зуд, дерматит.

## Способ применения и дозы

Применяют подкожно. Дозу и частоту введения 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 150 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 нед.

## 9. Противовоспалительные средства других групп

### Фенспирид

Фенспирид принадлежит к группе противовоспалительных средств, эффективно действующих на слизистую оболочку дыхательных путей. Препарат обладает спазмолитическим, антиаллергическим и противовоспалительным свойствами.

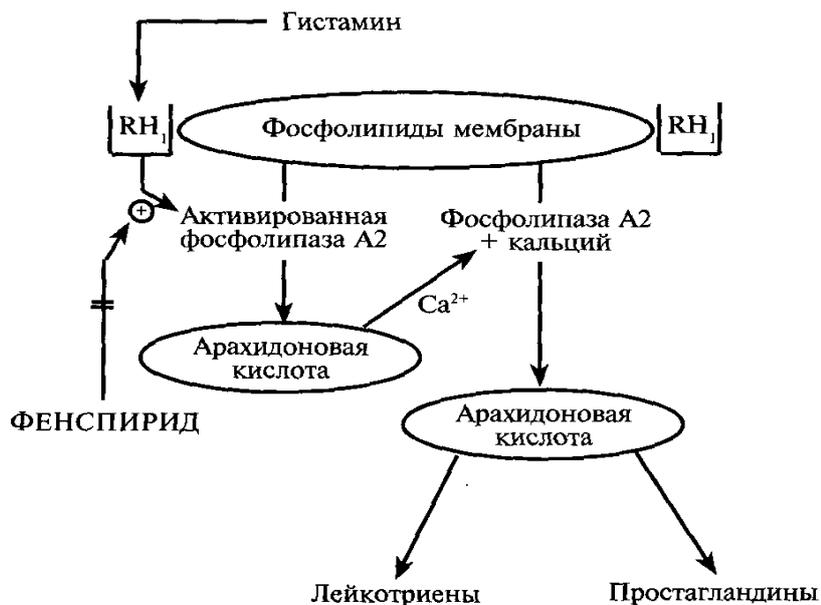


Рис. 3. Механизм действия фенспирида.

Фенспирид, как и кортикостероиды, оказывает ингибирующее влияние именно на активность фосфолипазы А. Фенспирид блокирует транспорт ионов  $Ca^{++}$ , необходимых для активации фермента.

Фенспирид снижает остроту воспалительного процесса не только посредством влияния на каскад арахидоновой кислоты, но и за счет угнетения продукции других медиаторов воспаления: гистамина, цитокинов, а также влияет на механизмы локальной нервной регуляции. Фенспирид тормозит воспаление как в сосудистой, так и в клеточной фазе.

**Показания:** заболевания респираторного тракта, в основе которых лежит острое или хроническое воспаление (в т.ч. как дополнительное средство для терапии ХОБЛ и БА).

#### Рофлумиласт

Противовоспалительный препарат, ингибитор ФДЭ4. Действие направлено на устранение воспалительных процессов, связанных с ХОБЛ. Механизм действия заключается в ингибировании ФДЭ4, основного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) - метаболизирующего фермента, содержащегося в клетках, участвующих в воспалительных процессах, и являющегося важным звеном в патогенезе ХОБЛ. Ингибирование ФДЭ4 ведет к повышению показателя внутриклеточного цАМФ и уменьшению дисфункции лейкоцитов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и легочных сосудов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов.

Предназначен для поддерживающего лечения больных ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. Рофлумиласт не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма).

В следствие отсутствия достаточного опыта, не следует начинать лечение препаратом пациентам, получающим постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС, за исключением краткосрочных курсов системных ГКС.

Рофлумиласт является синергистом бета<sub>2</sub>-агонистов и М-холинолитиков длительного действия.

**Показания:** в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

#### **Режим дозирования**

Препарат назначают внутрь в дозе 500 мкг 1 раз/сут. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Имеются данные клинических исследований о длительности приема препарата до одного года.

### **10. Комбинированные препараты для лечения бронхообструктивного синдрома**

Для лечения БОС часто используются комбинированные лекарственные средства, сочетающие в себе препараты с разными механизмами и/или продолжительностью действия (табл. 8).

Таблица 8

#### **Комбинированные препараты для лечения БОС**

<b>Название</b>	<b>Состав препарата</b>
Симбикорт	будесонид + формотерол
Серетид	флутиказон + сальметерол
Вентид	бекотид + сальбутамол
Комбивент	ипратропиума бромид + сальбутамол
Дуовент, Беродуал	ипратропиума бромид + фенотерол
Дитек	кромогликат натрия + фенотерол
Интал-плюс	кромогликат натрия + сальбутамол
Комбипэк	теофиллин + сальбутамол

## 11. Отхаркивающие средства

### Классификация отхаркивающих средств (по Замотаеву И.П.):

#### I. Препараты рефлекторного действия:

- трава термопсиса;
- корень солодки;
- корень алтея.

#### II. Препараты прямого действия:

1. Соли йода (калия йодид);
2. Щелочи (гидрокарбонат натрия);
3. Эфирные масла (анисовое масло, трава чабреца, терпингидрат).

#### III. Муко- и секретолитики:

1. Препараты, изменяющие физико-химические свойства секрета в просвете бронхов:

а) действующие на пептидные связи молекулы белка (протеолитические ферменты):

- трипсин;
- химотрипсин;
- химопсин.

б) действующие на дисульфидные связи молекулы белка:

- ацетилцистеин ;
- карбоцистеин;
- эрдостеин.

2. Препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета (стимуляторы синтеза сурфактанта):

- бромгексин;
- амброксол.

Классификации отхаркивающих средств, разработанные в последние годы, предусматривают более детальную оценку механизма действия препаратов на бронхиальный секрет (БС) (табл.9).

**Мукоактивные препараты и механизмы их действия**

<b>Мукоактивные препараты</b>	<b>Механизм действия</b>
<b>Отхаркивающие средства (экспекторанты)</b>	
Секретомоторные средства	Рефлекторная стимуляция секреции БС, усиление активности мерцательного эпителия и перистальтики дыхательных бронхиол
<b>Мукорегуляторы</b>	
Карбоцистеин	Активация сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, нормализация реологических свойств продуцируемого БС
<b>Муколитики</b>	
Н-ацетилцистеин	Разрушение дисульфидных мостиков мукополисахаридов БС (прямое муколитическое действие)
Эрдостеин	Разрушение дисульфидных мостиков мукополисахаридов БС. Модулирование продукции БС и улучшение мукоцилиарного транспорта
Ферменты (трипсин и др.)	Разрушение пептидных связей в молекуле муцинов БС
<b>Мукокинетики</b>	
Амброксол Бромгексин	Стимуляция секреции сурфактанта

**Дифференцированный выбор отхаркивающих средств**

<b>Заболевание</b>	<b>Препарат выбора</b>	<b>Примечание</b>
Острый бронхит	Препараты рефлекторного действия Эфирные масла	Противопоказаны соли йода
Хронический необструктивный бронхит	Препараты рефлекторного действия Эфирные масла	
Хронический обструктивный бронхит	Бромгексин, Амброксол, Ацетилцистеин, Калия йодид	
Некротические трахеиты, муковисцидоз	Протеолитические ферменты	

**12. Противокашлевые средства****Классификация противокашлевых средств****I. Наркотические средства:**

- кодеин;
- дионин.

**II. Ненаркотические средства:****1. Препараты центрального действия:**

- бутамират (омнитус);
- окселадин (тусупрекс);
- глауцин (глаувент);

**2. Препараты периферического действия:**

- преноксдиазин (либексин)
- фалиминт
- 3. Комбинированные препараты (противокашлевые и отхаркивающие)
- стоптуссин

Наркотические препараты и ненаркотические центрального действия угнетают кашлевой центр. Препараты периферического действия влияют на периферические звенья кашлевого рефлекса: угнетают чувствительные рецепторы и рецепторы напряжения слизистой оболочки дыхательных путей.

Наркотические препараты кроме кашлевого центра угнетают и дыхательный центр, могут вызвать зависимость, в связи с чем широко не используются.

Основным показанием для применения противокашлевых средств является сухой кашель. Допустим эпизодический прием противокашлевых препаратов при наличии мокроты и выраженного кашля.

## **ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

### **1. Клиническая фармакология блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов**

#### **Классификация блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов:**

##### *Первое поколение:*

- дифенгидрамин (димедрол);
- прометазин (дипразин, пипольфен);
- хлоропирамин (супрастин);
- мебгидролин (диазолин);
- клемастин (тавегил);
- фенкарол.

##### *Второе поколение:*

- лоратадин (klarитин);
- терфенадин (телдан, бронал);
- астемизол (гисманал);
- акривастин (семпрекс);
- цетиризин (зиртек);
- левокабастин (ливостин);
- азеластин (аллергодил, ринопласт);
- эбастин (кестин).

##### *Третье поколение:*

- фексофенадин (телфаст);
- дезлоратадин (эриус).

#### **Механизм действия блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов**

Противоаллергическое действие препаратов обусловлено блокадой H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, что приводит к уменьшению или предупреждению вызываемых эндогенным гистамином спазма гладкой мускулатуры, повышения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии.

Гистаминоблокаторы вызывают местную анестезию (при приеме внутрь возникает кратковременное онемение слизистых оболочек полости рта), блокируют холинорецепторы ганглиев (снижает АД) и ЦНС, оказывают седативный, снотворный и противорвотный эффекты.

Препараты III и отчасти II поколений, кроме блокады H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, также ингибируют медиаторы воспаления (провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии и др.), снижают секрецию гистамина тучными клетками и базофилами, ингибируют продукты тучных клеток (триптаза, простагландины, лейкотриены)

**Показания к назначению блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов:**

- аллергический ринит (сезонный и круглогодичный);
- аллергический конъюнктивит;
- острая и хроническая крапивница;
- атопический дерматит и др.

**Противопоказания:** гиперчувствительность.

**Ограничения к применению:** закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы, стенозирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, стеноз шейки мочевого пузыря, БА, период беременности и лактации.

**Побочные действия:** сонливость, сухость во рту, головокружение, тошнота, головная боль, слабость, онемение слизистых, снижение скорости реакции.

**Недостатки антигистаминных препаратов I поколения:**

1. Препараты являются пролекарствами (зависимость фармакодинамического эффекта от функционального состояния печени);
2. Короткая длительность действия (4-6 часов);
3. Низкая биодоступность (около 40%);
4. Угнетают центральную нервную систему (ЦНС) (вызывают седативное, снотворное действие, нарушение координации движений, концентрации внимания, головокружение, звон в ушах, двоение в глазах и т. п.);

5. Оказывают М-холинолитическое действие (сухость во рту, сгущение секрета в дыхательных путях и носоглотке, запор, дизурические явления, обострение глаукомы, тремор конечностей и т. п.);

6. Аденолитическое действие (при внутривенном введении прометазина (дипразин, пипольфен) нередко наблюдают снижение артериального давления(АД));

7. Раздражают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вызывая тошноту, боли в эпигастральной области, диспепсию (в основном - дипразин, диазолин и фенкарол);

8. Нередко возникает толерантность к препаратам (как правило, на 5—7 сутки лечения);

9. Препараты I поколения сами могут стать причиной аллергических реакций (например, димедрол метаболизируется в нитрооксид, вызывает повреждение клеточных белков, что способствует превращению последних в антигены);

10. Имеет место их фармакологическая несовместимость со следующими препаратами: холинолитиками, противосудорожными средствами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), препаратами для лечения паркинсонизма и диабета.

#### **Преимущества антигистаминных средств II поколения:**

1. Быстрое начало действия;
2. Достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 часов);
3. Высокая биодоступность (до 90-95%);
4. Низкая степень проникновения через ГЭБ;
5. Высокая специфичность к H<sub>1</sub>-рецепторам;
6. Отсутствие блокады других типов рецепторов;
7. Отсутствие связи абсорбции с приемом пищи;
8. Отсутствие тахифилаксии.

### **Недостатки антигистаминных средств II поколения:**

1. Являются пролекарствами (за исключением цетиризина);
2. Могут вызывать кардиотоксическое действие с развитием аритмий (характерно для терфенадина, астемизола, в меньшей степени – эбастина);
3. Способны повышать аппетит, что приводит к увеличению массы тела больных (характерно для астемизола);
4. Невыраженное влияние на позднюю фазу аллергического каскада;
5. Отсутствие клинически значимого деконгестивного действия.

### **Преимущества антигистаминных средств III поколения:**

(по сравнению с препаратами II поколения)

1. Являются лекарствами (первичные активные метаболиты препаратов II поколения);
2. Более полный спектр ингибируемых медиаторов ранней и поздней фаз аллергического каскада;
3. Высокая аффинность к  $H_1$ -рецепторам;
4. Стабильный, клинически значимый деконгестивный эффект;
5. Более редкое развитие побочных эффектов.

## **2. Стабилизаторы мембран тучных клеток**

Среди стабилизаторов мембран тучных клеток – используемых для терапии аллергических заболеваний наибольшее значение имеют препараты кромоглициевой кислоты и кетотифен. Подробно клиническая фармакология препаратов данной группы была изложена выше.

## **3. Глюкокортикостероидные препараты**

Глюкокортикоиды оказывают наиболее мощное воздействие на аллергический каскад. В лечении аллергических заболеваний могут

использоваться как топические формы (чаще) ГКС, так и системные формы (реже).

**Фармакодинамические эффекты назальных ГКС:**

- уменьшают ринорею, зуд, чихание;
- снижают отек слизистой оболочки и восстанавливают носовое дыхание (деконгестивный эффект);
- снижают назальную гиперреактивность.

Таблица 11

**Характеристика назальных ГКС**

<b>Препарат</b>	<b>Средство к рецепторам (в сравнении с дексаметазоном = 1,0)</b>	<b>Биодоступность (в % от введенной интраназально дозы)</b>	<b>Продолжительность связи с рецепторами (час)</b>
Беклометазона дипропинат	0,4	44	н.д.
Триамцинолона ацетонид	2,6	н.д.	3,9
Флунизолид	1,8	40 -50	3,5
Будесонид	9,4	34	5,1
Флутиказона пропионат	18,0	0,5-2	10,5

*Примечание:* н.д. – нет данных.

**Преимущества назальных ГКС перед системными стероидами:**

- высокое сродство к рецепторам;
- выраженная местная противовоспалительная активность;
- более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы;
- минимальное системное действие.

При выборе антиаллергических средств предпочтение следует отдавать топическим формам, перечень которых представлен в табл. 12.

Таблица 12

**Топические формы блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, препаратов кромоглициевой кислоты, ГКС**

<b>Группа</b>	<b>Международное название</b>	<b>Торговое название</b>	<b>Назальная форма</b>	<b>Глазные капли</b>
Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов	Левакабастин	Гистимет	+	+
	Азеластина гидрохлорид	Аллергодил	+	+
Препараты кромоглициевой кислоты	Динатриевая соль кромоглициевой кислоты	Кромогексал	+	+
		Хай-кром		+
		Ломузол	+	
		Оптикром		+
Глюкокортико-стероиды	Беклометазона ацетонид	Беконазе Альдецид	+	
	Триамцинолона ацетонид	Назакорт	+	
	Флунизолид	Синтарис	+	
	Будесонид	Ринокорт	+	
	Флутиказона пропионат	Фликсоназе	+	
	Мометазона пропионат	Назонекс	+	
	Дексаметазоновые капли	Офтан		+
	Гидрокортизоновые капли			+

### **ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ**

Выбор лекарственных средств для лечения БОС у беременных женщин с учетом классификации FDA представлен в табл.13, а препаратов для лечения аллергических заболеваний – в табл.14.

Таблица 13

#### **Лекарственные средства для лечения БОС по классификации FDA**

<b>Лекарственное средство</b>	<b>Категория FDA</b>
<b>Бронхорасширяющие средства</b>	
Сальбутамол	C
Формотерол	C
Ипратропия бромид	B
Салметерол	C
<b>Кромоны</b>	
Кромоглициевая кислота	B
Недокромил	C
<b>Глюкокортикоиды для ингаляционного применения</b>	
Беклометазон	C
Будесонид	B
Флунизолид	C
Флутиказон	C
Мометазон	C
Триамцинолон	C
<b>Антилейкотриеновые средства</b>	
Зафирлукаст	B
Монтелукаст	B
<b>Глюкокортикоиды для приема внутрь</b>	
Теофиллин	C

**Лекарственные средства для лечения аллергического ринита у  
беременных и категории риска по классификации FDA**

<b>Лекарственное средство</b>	<b>Категория FDA</b>
<b>Антигистаминные средства</b>	
Цетиризин	B
Клемастин	B
Дезлоратадин	C
Дифенгидрамин	B
Фексофенадин	C
Гидроксизин	C
Лоратадин	B
Кромоглициевая кислота	C
<b>Деконгестанты</b>	
Псевдоэфедрин	C
<b>ГК для интраназального применения</b>	
Беклометазон	C
Будесонид	B
Флунизолид	C
Флутиказон	C
Мометазон	C
Триамцинолон	C
<b>Антилейкотриеновые средства</b>	B
<b>Другие средства в форме назальных спреев</b>	
Азеластин	C
Ипратропия бромид	B
Оксиметазолин	C

## ГЛАВА IV. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Бронхиальная астма (БА)** - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля в особенности по ночам или ранним утром. Эти эпизоды связаны с распространенной вариабельной обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратима спонтанно или под влиянием лечения.

### Патогенез БА

Сужение дыхательных путей представляет собой универсальный заключительный этап патогенеза БА, приводящий к появлению симптомов заболевания и характерным физиологическим изменениям.



Рис. 4. Патогенез БА.

## **1. Классификация бронхиальной астмы**

### **Классификация по МКБ-10**

#### ***J45 Астма***

##### ***J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента:***

- Аллергический бронхит;
- Аллергический ринит с астмой;
- Атопическая астма;
- Экзогенная аллергическая астма;
- Сенная лихорадка с астмой.

##### ***J45.1 Неаллергическая астма:***

- Идиосинкратическая астма;
- Эндогенная неаллергическая астма.

##### ***J45.8 Смешанная астма***

- Сочетание состояний, указанных в рубриках J45.0 и J45.1.

##### ***J45.9 Астма неуточненная:***

- Астматический бронхит;
- Поздно начавшаяся астма.

##### ***J46 Астматический статус***

- Острая тяжелая астма.

В табл.15 представлена классификация БА по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии, а в табл.16 – по характеристике контроля по результатам проводимой фармакотерапии.

**Классификация БА по степени тяжести на основании клинической  
картины до начала терапии**

<b>СТУПЕНЬ 1: Интермиттирующая БА</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы реже 1 раза в неделю</li> <li>• Короткие обострения</li> <li>• Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц</li> <li>• ОФВ1 или ПСВ <math>\geq 80\%</math> от должного</li> <li>• Разброс ПСВ или ОФВ1 <math>&lt; 20\%</math></li> </ul>
<b>СТУПЕНЬ 2: Легкая персистирующая БА</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день</li> <li>• Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон</li> <li>• Ночные симптомы чаще двух раз в месяц</li> <li>• ОФВ1 или ПСВ <math>\geq 80\%</math> от должного</li> <li>• Разброс ПСВ или ОФВ1 20—30%</li> </ul>
<b>СТУПЕНЬ 3: Персистирующая БА средней тяжести</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ежедневные симптомы</li> <li>• Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна</li> <li>• Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю</li> <li>• Ежедневное использование ингаляционных КДБА</li> <li>• ОФВ1 или ПСВ 60—80% от должного</li> <li>• Разброс ПСВ или ОФВ1 <math>&gt; 30\%</math></li> </ul>

#### **СТУПЕНЬ 4: Тяжелая персистирующая БА**

- Ежедневные симптомы
- Частые обострения
- Частые ночные симптомы
- Ограничение физической активности
- ОФВ1 или ПСВ  $\leq 60\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $> 30\%$

Классификация тяжести БА у пациентов, получающих лечение, основана на наименьшем объеме терапии, который требуется для поддержания контроля над течением заболевания. Легкая БА – это БА, контроль которой может быть достигнут при небольшом объеме терапии (низкие дозы ИГКС, антилейкотриеновые препараты или кромоны). Тяжелая БА – это БА, для контроля которой необходим большой объем терапии (например, ступень 4 или 5), или БА, контроль которой достичь не удается, несмотря на большой объем терапии.

#### **Классификация астмы по степени контроля**

- контролируемая
- частично контролируемая
- неконтролируемая

### Характеристика уровней контроля БА (GINA, 2011)

<b>А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед.)</b>			
<b>Характеристики</b>	<b>Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)</b>	<b>Частично контролируемая БА (любое проявление)</b>	<b>Неконтролируемая БА</b>
Дневные симптомы	Отсутствуют (или $\leq 2$ эпизодов в неделю)	$> 2$ эпизодов в неделю	Наличие трёх или более признаков частично контролируемой БА***
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы (пробуждения)	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют (или $\leq 2$ эпизодов в неделю)	$> 2$ эпизодов в неделю	
Функция лёгких (ПСВ или ОФВ1)***	Нормальная	$< 80\%$ от должного значение или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	

**Б. Оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции лёгких, побочные эффекты)**

Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями, включают: плохой клинический контроль над БА, частые обострения в течение последнего года\*, любая госпитализация в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий ОФВ1\*, воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов

*Примечания.* \* При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности

\*\* По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА

\*\*\* Без применения бронхолитика исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей 5 лет и младше (ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ1 – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду)

Если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объём терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля. Увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над астмой и необходимость пересмотра терапии. В случае достижения частичного контроля над БА следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля. При сохранении контроля над БА в течение 3 месяцев и более возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.

При оценке контроля астмы могут использоваться вопросники (АСТ-тест у детей от 12 лет и взрослых, вопросник по контролю над астмой

(ACQ-5). Количественные критерии контроля над БА представлены в таблице 17.

Таблица 17

### Критерии контроля БА (GINA, 2014)

Тест	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
<b>GINA symptom control tool</b> В последние 4 нед.: дневные симптомы >2 в нед., сальбутамол >2 в нед., ночные симптомы, ограничение активности	0	1–2	3–4
<b>Asthma Control Questionnaire (ASQ)</b>	0.0–0.74	0.75–1.5	≥1.5
<b>Asthma Control Test (ACT)</b>	20–25	16–19	5–15

### Опросник по контролю симптомов астмы ASQ-5

Из шести ответов необходимо выбрать один, лучше всего отражающий состояние здоровья в течение последней недели.

**1. В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?**

никогда - 0, очень редко - 1, редко - 2, несколько раз - 3, много раз - 4, очень много раз - 5, не мог спать из-за астмы – 6.

**2. В среднем, насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последней недели?**

симптомов не было - 0, очень слабые - 1, слабые - 2, умеренные - 3, довольно сильные - 4, сильные - 5, очень сильные симптомы - 6.

**3. В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?**

совсем не ограничен - 0, чуть-чуть - 1, немного - 2, умеренно - 3, очень - 4, чрезвычайно - 5, полностью ограничен - 6.

**4. В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?**

одышки не было - 0, очень небольшая - 1, небольшая - 2, умеренная - 3, довольно сильная - 4, сильная - 5, очень сильная - 6.

**5. В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?**

никогда - 0, очень редко - 1, редко - 2, иногда - 3, значительную часть времени - 4, подавляющую часть времени - 5, всё время - 6.

Общий балл ASQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5 ответов (цифры пяти ответов складываются, полученное число делится на 5). Высокий риск сопоставляется с вероятностью обострений в течение ближайшего года в 36%, низкий, соответственно - в 13 - 18 %.

Вопросник "АСТ" (Asthma Control Test, табл.18) - тест по контролю БА. Тест состоит из 5 вопросов, ответы на которые представлены в виде пятибалльной оценочной шкалы. Результатом теста является сумма ответов в баллах. Оценка 25 баллов соответствует полному контролю, оценка в интервале 20-24 баллов соответствует хорошему контролю, сумма менее 20 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении заболевания.

## Тест по контролю над астмой (АСТ)

## Вопрос 1

Как часто за **последние 4 недели** астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

▼  
БАЛЛЫ

Все время	1	Очень часто	2	Иногда	3	Редко	4	Никогда	5	
-----------	---	-------------	---	--------	---	-------	---	---------	---	--

## Вопрос 2

Как часто за **последние 4 недели** Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаше, чем раз в день	1	Раз в день	2	От 3 до 6 раз в неделю	3	Один или два раза в неделю	4	Ни разу	5	
----------------------	---	------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

## Вопрос 3

Как часто за **последние 4 недели** Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов **астмы** (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

4 ночи в неделю или чаще	1	2-3 ночи в неделю	2	Раз в неделю	3	Один или два раза	4	Ни разу	5	
--------------------------	---	-------------------	---	--------------	---	-------------------	---	---------	---	--

## Вопрос 4

Как часто за **последние 4 недели** Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?

3 раза в день или чаще	1	1 или 2 раза в день	2	2 или 3 раза в неделю	3	Один раз в неделю или реже	4	Ни разу	5	
------------------------	---	---------------------	---	-----------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

## Вопрос 5

Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать **астму за последние 4 недели**?

Совсем не удавалось контролировать	1	Плохо удавалось контролировать	2	В некоторой степени удавалось контролировать	3	Хорошо удавалось контролировать	4	Полностью удавалось контролировать	5	
------------------------------------	---	--------------------------------	---	----------------------------------------------	---	---------------------------------	---	------------------------------------	---	--

## 2. Цели лечения и медикаментозная терапия БА

### Цели лечения БА (по GINA):

- предотвращение обострений;
- достижение и поддержание контроля над симптомами;
- поддержание функции легких на уровне, максимально близком к нормальному;
- поддержание нормального уровня активности, в том числе физической;
- предотвращение смертности от астмы;
- снижение риска развития побочных эффектов противоастматических средств.

Для оценки значимости различных фармакотерапевтических технологий экспертами использовались нижеприведенные критерии (табл. 19).

Таблица 19

### Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств и силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов
<b>Сила рекомендаций</b>	<b>Описание</b>
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+

<b>С</b>	<p>Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов;</p> <p>или</p> <p>экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++</p>
<b>D</b>	<p>Доказательства уровня 3 или 4;</p> <p>или</p> <p>экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+</p>

Таблица 20

### Медикаментозная терапия БА

<b>Препараты, контролирующие течение заболевания (базисная терапия)</b>	<b>Средства неотложной помощи (симптоматические) – бронхолитики короткого действия</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• принимают ежедневно и длительно</li> <li>• обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА</li> <li>• относятся ИГКС и системные ГКС, антилейкотриеновые средства, ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия, в комбинации с ИГКС, теофиллин замедленного высвобождения, кромоны, Анти-IgE и другие системные средства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• принимают по потребности</li> <li>• действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы</li> <li>• относятся ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты быстрого действия, ингаляционные антихолинергические средства, теофиллин короткого действия и пероральные <math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии</li> </ul>	
	<p><b>альтернативные препараты для облегчения симптомов:</b></p> <p>ингаляционные антихолинергические средства, пероральные <math>\beta_2</math> – агонисты короткого действия, некоторые <math>\beta_2</math> – агонисты длительного действия и теофиллин короткого действия</p>

Таблица 21

### Ступенчатый подход к терапии БА

#### Ступень 1:

[A] (взрослые и подростки), [B] (дети в возрасте от 5 до 12 лет), [D] (дети до 5 лет)

- ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия применяются в качестве неотложной облегчающей терапии у всех пациентов с симптомами астмы на всех ступенях терапии.
- У больных с высокой частотой использования ингаляционных короткодействующих  $\beta_2$  -агонистов необходимо провести коррекцию тактики лечения астмы.

#### Ступень 2:

##### Антилейкотриеновые препараты или кромоны

[A] (дети с двух лет) – рекомендуются как предотвращающие обострение при БА в сочетании с аллергическим ринитом, при вирусиндуцированной БА, астме физического усилия.

---

## **Ингаляционные стероиды**

[A] (взрослые и подростки); [A] (дети в возрасте от 5 до 12 лет); [A] (дети до 5 лет) - ингаляционные стероиды рекомендуются как превентивные препараты для взрослых и детей для достижения целей лечения.

- Начальная доза ингаляционных стероидов выбирается согласно тяжести заболевания.
- У взрослых стартовая доза, как правило, эквивалентна дозе беклометазона дипропионата (БДП) 400 мкг в день, у детей эквивалентна БДП 200 мкг в день. У детей в возрасте до пяти лет могут быть необходимы более высокие дозы, если есть проблемы с доставкой лекарственных средств.
- Дозы ингаляционных стероидов титруются до самой низкой дозы, при которой сохраняется эффективный контроль астмы.

## **Частота дозирования ингаляционных стероидов**

[A] (взрослые и подростки); [A] (дети в возрасте от 5 до 12 лет); [A] (дети до 5 лет) - Ингаляционные стероиды первоначально назначаются два раза в день, за исключением некоторых современных стероидов, назначаемых однократно в день.

[A] (взрослые и подростки); [A] (дети в возрасте от 5 до 12 лет); [A] (дети в возрасте до 5 лет) – после достижения хорошего контроля ингаляционные стероиды можно применять один раз в день в той же суточной дозе.

---

Для детей, получающих  $\geq 400$  мкг в день беклометазона дипропионата (БДП) или эквивалент:

- В плане должны быть конкретные письменные рекомендации о замене стероидов в случае тяжелого интеркуррентного заболевания.
- Ребенок должен быть под наблюдением педиатра и специалиста аллерголога/пульмонолога в период длительного лечения.

---

### Степень 3:

---

Возможные дополнения к терапии при недостаточной эффективности лечения на 2 ступени:

- [A] (взрослые и подростки), [B] (дети в возрасте от 5 до 12 лет) – первым выбором дополнения к терапии ингаляционными стероидами у взрослых и детей в возрасте от 5 до 12 лет является добавление ингаляционных длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов при дозе 400 мкг БДП или эквивалента в сутки
- [B] (дети до 5 лет) - первым выбором в качестве дополнения к терапии ингаляционными стероидами являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
- [D] (взрослые и подростки); [D] (дети в возрасте от 5 до 12 лет) – если контроль астмы остается субоптимальным после добавления ингаляционных длительно действующих  $\beta_2$  агонистов, то доза ингаляционных стероидов в эквиваленте БДП должна быть увеличена до 800 мкг/сут у взрослых или 400 мкг/сут у детей от 5 до 12 лет

---

У взрослых и подростков с недостаточным контролем астмы на низких дозах ИГКС добавление длительно-действующих  $\beta$ -агонистов (ДДБА) более эффективно, чем увеличение дозы ИГКС, в снижении частоты обострений, требующих применения пероральных стероидов, а также в улучшении показателей функции дыхания и уменьшении симптомов.

Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, гарантируют применение ДДБА только вместе с ИГКС и могут улучшать комплаентность.

При уменьшении объема терапии, включающей комбинацию ИГКС/ДДБА, вероятность сохранения контроля выше при уменьшении дозы ИГКС в составе комбинации и отмене ДДБА после перехода на низкие дозы ИГКС.

---

#### Ступень 4:

---

[D] (взрослые и подростки); [D] (дети в возрасте от 5 до 12 лет) – если контроль остается недостаточным на дозе 800 мкг БДП день (взрослые и подростки) и 400 мкг в день (дети от 5 до 12 лет) ингаляционных стероидов в комбинации с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом (ДДБА), рассматриваются следующие варианты :

- повышение дозы ингаляционных стероидов до максимальных (табл.6) + ДДБА
- добавление антилейкотриеновых препаратов
- добавление теофиллина замедленного высвобождения

Высокие дозы ингаляционных стероидов могут применяться с помощью ДАИ со спейсером или через небулайзер.

---

---

Если дополнительное лечение неэффективно, следует прекратить прием препаратов (в случае увеличения дозы ингаляционных стероидов – уменьшить до первоначальной дозы).

Прежде чем перейти к 5 ступени, направить пациентов с неадекватно контролируемой астмой, особенно детей, в отделение специализированной помощи для обследования.

У детей всех возрастов, которые получают специализированную медицинскую помощь, можно применить более высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (более 800 мкг/сутки), прежде чем перейти к 5 ступени (нет контролируемых исследований).

---

#### **Ступень 5:**

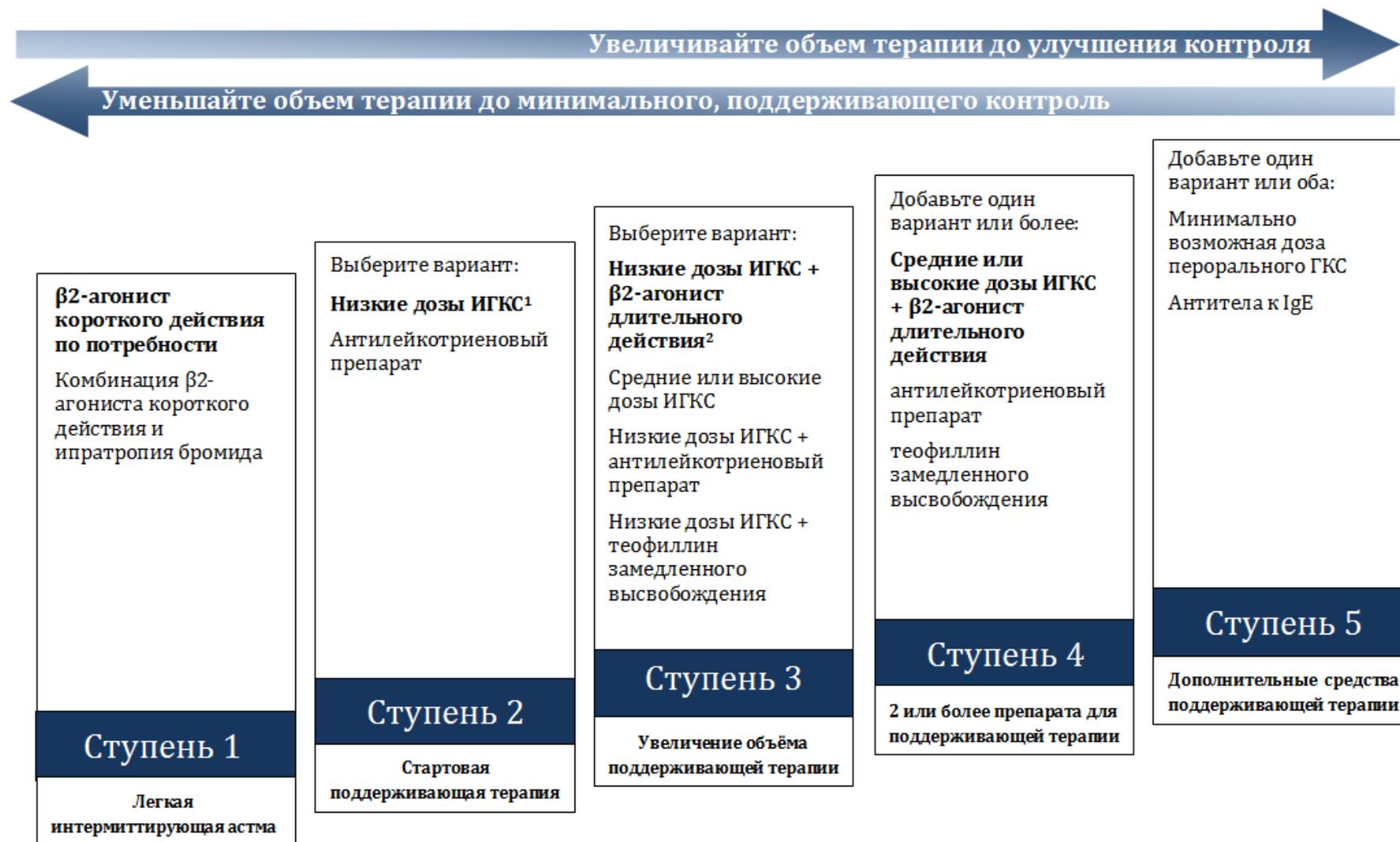
---

Максимальная доза ИГКС до 1000 мкг в эквиваленте БДП

Минимально возможная доза пероральных стероидов

Анти-IgE-терапия

---



**Рис.5.** Общая схема ступенчатой терапии БА.

*Примечания.* 1. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды 2. Регулярное назначение β2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС

## **Уменьшение объема терапии при контролируемой БА**

- При **монотерапии ингаляционными ГКС** в средних или высоких дозах следует предпринять снижение дозы препарата на 50% с трехмесячными интервалами (уровень доказательности В).
- Если контроль над заболеванием был достигнут на фоне терапии **низкими дозами ИГКС**, у большинства пациентов возможен переход на однократный прием препаратов (уровень доказательности А).
- Если контроль над БА достигнут на фоне **терапии комбинацией ИГКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия**, предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ИГКС примерно на 50% при продолжении терапии  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (уровень доказательности В). Если контроль над БА сохранится, следует продолжить снижение дозы ИГКС до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (уровень доказательности D). Альтернативным подходом является переход на однократное применение комбинированной терапии. Еще одной альтернативой может служить отмена  $\beta_2$ -агониста длительного действия на более раннем этапе и замена комбинированной терапии монотерапией ингаляционными ГКС в такой же дозе, какая содержалась в фиксированной комбинации. Однако у некоторых больных эти альтернативные подходы приводили к утрате контроля над БА (уровень доказательности В).
- Если контроль над БА был достигнут на фоне терапии **ингаляционными ГКС в сочетании с другими препаратами для поддерживающей терапии (кроме  $\beta_2$ -агонистов длительного действия)**, следует уменьшать дозу ИГКС на 50% до достижения низких доз ИГКС, после чего перейти с комбинированной терапии на монотерапию по методу, описанному выше (уровень доказательности D).

- **Прекращение поддерживающей терапии** возможно, если контроль над БА сохраняется при минимальной дозе препарата, контролирующего течение заболевания, и отсутствии рецидива симптомов в течение 1 года (уровень доказательности D).

### **Фармакотерапия обострения БА**

**Обострение БА** (острая БА) представляет собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов. Часто развивается дыхательный дистресс.

#### **Группы больных с повышенным риском смерти от астмы:**

1. принимающие или недавно прекратившие менее 6 месяцев назад прием системных кортикостероидов (тяжелое течение болезни)
2. лечившиеся в отделении интенсивной терапии в течение последнего года (60% в течение года опять попадает в больницу, 25-41% после статуса погибает в течение последующих 9 лет, а риск повторной интубации возрастает в 19 раз)
3. больные с психическими заболеваниями или психологическими проблемами, низким социальным, культурным, экономическим уровнем
4. подростки (15-25 лет) и пожилые люди (старше 55 лет), особенно с паникой и страхом во время приступа
5. не выполняющие назначения врача
6. постоянно принимающие более трех медикаментов по поводу астмы (тяжелое течение)
7. допускающие погрешности в приеме кортикостероидов
8. сочетание астмы с диабетом, эпилепсией
9. больные с внезапным и бурным характером приступов (приступы II типа)
10. часто и бесконтрольно принимающие beta2-агонисты (более одной упаковки в месяц), особенно без параллельного приема ингаляционных кортикостероидов.

## Критерии тяжести обострения (ААААI/ААЕМ/АТS, 2009; GINA, 2014)

<b>Признак</b>	<b>Легкое обострение</b>	<b>Умеренное обострение</b>	<b>Тяжелое обострение</b>	<b>Угроза остановки дыхания</b>
<b>Одышка</b>	Ходьба	Разговор	В покое	
<b>Психика</b>	Нет возбуждения	Нет возбуждения	Возбуждение	Оглушенность, сонливость
<b>Разговор</b>	Предложения	Фразы	Слова	
<b>Свистящее дыхание</b>	Умеренное, обычно на выдохе	Громкое	Громкое	Отсутствие свистов
<b>Положение</b>	Могут лежать	Предпочитают сидеть	Ортопноэ	
<b>ЧСС в мин</b>	<100	100–120	>120	Брадикардия, аритмия
<b>Частота дыхания в мин</b>	>20	>20	>30	Слабые дыхательные усилия
<b>ПСВ, %</b>	>80	50–80	<50 (<100 мл/мин)	<33
<b>SpO<sub>2</sub>, %</b>	>95	91–95	<90	<90, цианоз

## Критерии тяжелой астмы при первичном осмотре.

Умеренное обострение	Угроза жизни
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Развивающиеся симптомы</li> <li>• ПСВ <math>\geq 50-75\%</math> от лучшего или расчетного результата</li> <li>• Нет признаков тяжелого обострения астмы</li> </ul>	<p>Наличие у пациентов с тяжелым обострением астмы одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ (пиковая скорость выдоха) <math>\leq 33\%</math> от лучшего или расчетного результата</li> <li>• SpO<sub>2</sub> <math>\leq 92\%</math></li> <li>• PaO<sub>2</sub> <math>\leq 8</math> kPa (60 мм.рт.ст) при нормальном показателе PaCO<sub>2</sub> (4.6-6.0 kPa- 34.5 -45 мм.рт.ст)</li> <li>• Отсутствие дыхательных шумов («немое легкое»)</li> <li>• Слабое дыхательное усилие</li> <li>• Аритмия</li> <li>• Истощение сил, угнетение сознания</li> </ul>
Тяжелое обострение	Околофатальное обострение (угроза остановки дыхания)
<p>Наличие одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ 33-50% от лучшего или расчетного результата</li> <li>• Частота дыхания (ЧДД) <math>\geq 25</math>/мин</li> <li>• Частота пульса <math>\geq 110</math>/ мин</li> <li>• Невозможность закончить предложение на одном дыхании</li> </ul>	<p>Повышенный уровень PaCO<sub>2</sub> и/ или необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с повышенным давлением вдыхаемого воздуха</p>

Основные мероприятия по лечению обострений включают (в порядке их назначения и в зависимости от тяжести обострений) повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение СГКС, кислородотерапию. Целями лечения являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов (табл.24).

Таблица 24

### Терапия обострений астмы

Кислород	$\beta$ 2-агонисты (бронхолитики)
<p><b>(С)</b> Назначайте дополнительную кислородотерапию всем пациентам с обострением астмы, страдающим от гипоксемии, для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне 94-98%. Отсутствие (показателя SpO<sub>2</sub>) пульсоксиметрии не должно влиять на назначение кислорода.</p> <p><b>(А)</b> В больнице, поликлинике или отделении первой помощи (неотложной терапии, приемного отделения), ингаляционные (в том числе с помощью небулайзера) <math>\beta</math>2-агонисты должны доставляться с помощью кислорода.</p> <p><b>(С)</b> Отсутствие кислородотерапии не должно препятствовать проведению ингаляционного лечения при наличии показаний.</p>	<p><b>(А)</b> Используйте большие (повышенные) дозы ингаляционного бета-2-агониста в качестве препарата первой линии при обострениях астмы и назначайте их как можно раньше.</p> <p>Для пациентов, у которых ингаляционная терапия не дает надежного результата, предусмотрите использование бета-2-агониста внутривенно (в России не зарегистрированы)</p> <p>При обострении астмы с признаками угрозы жизни рекомендуется использование небулайзера (кислородо-проводимый способ).</p>

	<p><b>(А)</b> У пациентов с тяжелыми формами астмы, плохо реагирующими на первоначальную ударную дозу <math>\beta</math>2-агониста, рассмотрите возможность непрерывной его подачи с помощью небулайзера в комбинации с ипратропия бромидом</p>
<b>Стероидная терапия</b>	<b>Ипратропиум бромид</b>
<p><b>(А)</b> Назначайте стероидные препараты в адекватных дозах при всех случаях обострения астмы. Продолжайте применение преднизолона в дозировке 40-50 мг в сутки как минимум в течение пяти дней либо до полного выздоровления.</p>	<p><b>(В)</b> Добавьте терапию ипратропия бромидом ингаляционно (0,5 мг каждые 4-6 часов) к терапии <math>\beta</math>2-агонистами пациентам с умеренным, тяжелым или угрожающим жизни обострением астмы либо пациентам со слабой реакцией на терапию <math>\beta</math>2-агонистами.</p>
<b>Прочая терапия</b>	<b>Перевод в реанимацию (отделение интенсивной терапии)</b>
<p>Рассмотрите возможность применения однократной дозы сульфата магния в/в у пациентов, страдающих от:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тяжелого обострения астмы, у которых не получена хорошая первоначальная реакция на терапию ингаляционными бронхолитиками;</li> <li>▪ Угрожающей жизни или околофатальной астмы.</li> </ul>	<p>Переводите любого пациента со следующими признаками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Требуется ИВЛ;</li> <li>• При острой тяжелой и угрожающей жизни формах астмы отсутствует реакция на проводимую терапию, что проявляется в виде: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ухудшения показателя пиковой скорости выдоха;</li> </ul> </li> </ul>

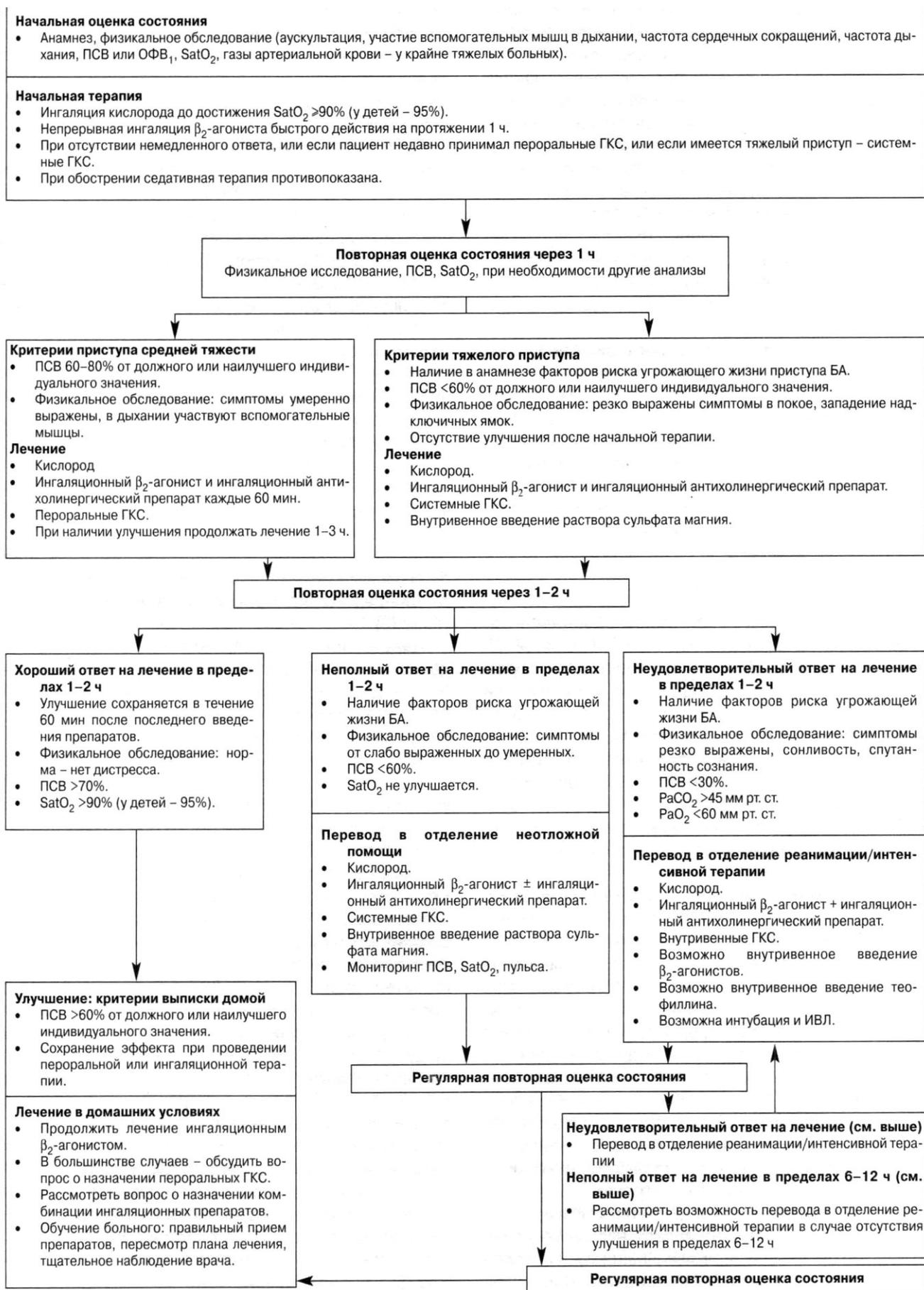
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– сохраняющейся или нарастающей гипоксии;</li> <li>– гиперкапнии (повышенном содержании двуокси углерода в крови);</li> <li>– анализ крови на газы и рН (АВG) показывает уменьшение или увеличение рН</li> <li>– признаков утомления дыхания, недостаточного (слабого) дыхания;</li> <li>– вялости, дезориентации, помутнении сознания;</li> <li>– остановки дыхания</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Препараты для лечения обострения БА**

**(GINA, 2014):**

- ***Сальбутамол через дозированный ингалятор*** 4–10 вдохов каждые 20 мин первый час, далее от 4–10 вдохов каждые 3–4 ч до 6–10 вдохов каждые 1–2 ч (через спейсер экономнее, чем небулайзер).
- ***Сальбутамол через небулайзер:*** 2.5–5 мг каждые 20 мин 3 дозы, затем 2.5–10 мг через 1–4 ч по необходимости или 10–15 мг/ч постоянно.
- ***Ипратропиума бромид через небулайзер:*** 0.5 мг каждые 20 мин до 3 доз, далее по необходимости. Можно через дозированный ингалятор 8 вдохов каждые 20 мин до 3 ч.
- ***Кортикостероиды per os*** (50 мг/сут преднизолона однократно) в течение 5–7 дней.
- ***Кортикостероиды ингаляционные*** (будесонид 500 мкг 4 раза в сутки): эффект близок к системным.
- ***Кислород.***
- В случае рефрактерности - ***магnezия внутривенно*** (2 г за 20 мин), ИВЛ.

## Последовательная схема терапии больных с обострением БА



### Группы препаратов при тяжелом обострении БА

<p><b>β2-агонисты</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• следует проводить через равные промежутки времени;</li> <li>• применяются посредством небулайзера;</li> <li>• первая доза сальбутамола обычно 5 мг, тербуталина 10 мг;</li> <li>• ответ на небулизированные бронхолитики наблюдают обычно в течение 10 - 15 мин;</li> <li>• возможно использование формотерола ;</li> </ul> <p><b>Если облегчение симптомов не наступает:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в первый час проводят 3 ингаляции сальбутамола по 2,5 мг каждые 20 мин</li> <li>• повторяют каждый час до значимого улучшения состояния</li> <li>• назначение препарата каждые 4 - 6 ч</li> </ul>
<p><b>Кортикостероиды</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Показания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• терапия симпатомиметиками не обеспечила длительного улучшения</li> <li>• обострение у пациента, получающего СГКС</li> <li>• предшествующие обострение требовали назначения системных ГКС</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Предпочтение отдается внутривенным кортикостероидам:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гидрокортизон в дозе 200 мг каждые 6 ч</li> <li style="text-align: center;"><b>или</b></li> <li>• метилпреднизолон в дозе 125 мг каждые 6 ч</li> <li style="text-align: center;"><b>или</b></li> <li>• пероральный преднизолон в дозе 50 мг/сут</li> </ul>

<p><b>Антихолинергические препараты</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>назначают при наличии признаков жизнеугрожающей астмы или при отсутствии эффекта от <math>\beta_2</math>-агонистов</b></li> <li>• ингаляционный <b>ипратропиум бромид</b>;</li> <li>• средняя доза препарата при ингаляции через небулайзер составляет <b>0,5 - 1,0 мг каждые 6 ч.</b></li> </ul>
<p><b>Парентеральные бронхолитики</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>при рефрактерном течении АС</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• внутривенно сальбутамол в дозе 4 мкг/кг</li> <li style="text-align: center;"><b>или</b></li> <li>• аминофиллин в дозе 5 мг на 1 кг массы тела.</li> </ul>

### 3. БА у беременных

Контроль БА важен во время беременности, как для матери, так и для ребенка, уменьшая риск возможных осложнений (D).

Тщательное наблюдение является важной составляющей ведения беременной женщины со среднетяжелой и тяжелой астмой для сохранения хорошего контроля (C).

Таблица 27

#### Лекарственная терапия БА у беременных

Уровень доказанности	Рекомендации
В	Используйте короткодействующие $\beta_2$ -агонисты или их комбинацию с ипратропия бромидом по обычным показаниям во время беременности.
С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Используйте пролонгированные <math>\beta_2</math> агонисты по обычным показаниям</li> <li>• Назначайте ИГКС по обычным показаниям</li> <li>• Используйте пероральные и в/в теофиллины по обычным показаниям.</li> </ul>

С	Используйте стероидные таблетированные препараты по обычным показаниям, если есть признаки тяжелой астмы. Пероральные ГКС не должны быть исключены из-за беременности.
D	Прием антагонистов лейкотриенов может продолжаться у беременных женщин, которые достигли значительного улучшения контроля на этих препаратах до беременности и не могут достичь его на других препаратах.

Таблица 28

### Терапия обострения БА у беременных

Уровень доказанности	Рекомендации
С	Назначайте терапию обострения астмы так же, как у небеременных, включая системные стероиды и сульфат магния
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелое обострение астмы у беременных требует неотложных мероприятий и должно лечиться в стационаре</li> <li>• Назначьте высокие дозы кислорода немедленно для поддержания сатурации 94-98%</li> </ul>
•	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При тяжелом обострении астмы рекомендуется наблюдение за состоянием плода</li> <li>• Для женщин с плохим контролем астмы необходим контакт между пульмонологом и акушером для раннего перевода женщины с тяжелым обострением астмы в реанимационное отделение</li> </ul>

**Лечение БА во время родов**

Уровень доказанности	Рекомендации
С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если анестезия показана беременной, региональная блокада более предпочтительна, чем общий наркоз.</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• С большой осторожностью используйте простагландины F2<math>\alpha</math> в экстренных ситуациях из-за риска вызвать бронхоспазм.</li> </ul>
•	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины, которые получали пероральные ГКС в дозе, превышающей 7,5 мг преднизолона больше 2-х недель перед родами, должны быть переведены на гидрокортизон 100 мг парентерально каждые 6-8 часов во время родов.</li> <li>• В отсутствие обострения кесарево сечение проводится по обычным акушерским показаниям.</li> </ul>

**Терапия БА у кормящих женщин**

Уровень доказанности	Рекомендации
С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуйте женщинам грудное вскармливание.</li> <li>• Используйте базисную противоастматическую терапию как обычно.</li> </ul>

**Принципы наблюдения беременных женщин, страдающих БА**

1. Все женщины, страдающие БА должны в максимально ранние сроки встать на учет у акушера-гинеколога с целью постоянного контроля течения беременности, функции плаценты и состояния плода.

2. Регулярные клинические наблюдения каждые 2 недели.

3. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) при легком течении заболевания в 30 недель беременности; при среднетяжелом и тяжелом течении ФВД определять дважды на сроке 18-20 и 30 недель беременности.
4. Ультразвуковое обследование в I, II, III триместрах беременности.
5. Допплерометрия фетоплацентарного комплекса.
6. Исследование системы гемостаза.
7. Определение содержания хорионического гонадотропина и фетопротейна в сыворотке крови на сроке 15-16 недель беременности.
8. Определение содержания общей и плацентарной щелочной фосфотазы в сыворотке крови на сроке 28-32 недели.

### **Родоразрешение при БА**

Обострения астмы во время родов практически не наблюдается, что связано с поступлением в кровь большого количества простагландина E и кортизола.

1. Необходимо проводить базисную терапию до родов, что позволяет избежать нарастания бронхиальной обструкции в процессе родов.

2. Если у беременной женщины, страдающей БА, нет показаний для родоразрешения путем кесарева сечения (рубец на матке, миопия высокой степени, осложнения со стороны плода), рекомендуется родоразрешение через естественные родовые пути.

3. Если анестезия показана беременной, региональная блокада более предпочтительна, чем общий наркоз. При необходимости общей анестезии рекомендуется применение кетамина, фторотана, из миорелаксантов – сукцинилхолина.

4. В случае проведения кесарева сечения исключить применение тиопентала, морфина, д-тубокурарина, так как эти препараты являются либераторами гистамина и могут привести к нарастанию обструктивных нарушений.

5. Для стимуляции родовой деятельности и в послеродовом периоде не рекомендуется применять препараты ПГF2 $\alpha$  и эргометрин, которые могут вызвать бронхokonстрикцию.

6. Необходимо информировать женщин о следующем:

- необходимо продолжать прием противоастматических препаратов во время родов

- женщины, которые получали пероральные ГКС в дозе, превышающей 7,5 мг преднизолона больше 2-х недель перед родами, должны быть переведены на гидрокортизон 100 мг парентерально каждые 6-8 часов во время родов.

- в отсутствие обострения кесарево сечение проводится по обычным акушерским показаниям.

## ГЛАВА V. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** - заболевание, характеризующееся нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

Традиционно, ХОБЛ объединяет хронический бронхит и эмфизему легких. Хронический бронхит обычно определяется клинически как наличие кашля с продукцией мокроты на протяжении, по крайней мере, 3-х месяцев в течение последующих 2-х лет. Эмфизема определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированное с деструкцией стенок альвеол, не связанное с фиброзом. У больных ХОБЛ чаще всего присутствуют оба состояния и достаточно сложно клинически разграничить их.

В понятие ХОБЛ не включают БА и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, облитерирующий бронхиолит).

В России более 11 млн. человек страдают ХОБЛ. Это четвертая по распространенности причина смерти после сердечной патологии, рака легкого и церебральных сосудистых заболеваний. ХОБЛ – единственная их лидирующих причин смерти, распространенность которой увеличивается.



**Рис.6.** Патогенез ХОБЛ

Хроническому воспалению принадлежит особая роль в патогенезе ХОБЛ. Происходит нарушение бронхиальной проходимости и развитие эмфиземы.

### 1. Современная классификация ХОБЛ. Комплексная оценка тяжести течения заболевания.

Таблица 31

#### Спирометрическая классификация ХОБЛ

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> , % от должного
I	Легкая	< 0,7 (70 %)	ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80%
II	Среднетяжелая	< 0,7 (70 %)	50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80%
III	Тяжелая	< 0,7 (70 %)	30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50%
IV	Крайне тяжелая	< 0,7 (70 %)	ОФВ <sub>1</sub> < 30% или < 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

*Примечание:* Оценка показателей через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола.

Таблица 32

#### Классификация ХОБЛ согласно GOLD (2011г.)

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за год	mMRC-шкала одышки	САТ-тест оценки ХОБЛ
A	Низкий риск Мало симптомов	GOLD 1–2	≤1	0–1	<10
B	Низкий риск Много симптомов	GOLD 1–2	≤1	≥2	≥10

C	Высокий риск Мало симптомов	GOLD 3–4	$\geq 2$	0–1	<10
D	Высокий риск Много симптомов	GOLD 3–4	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 10$

Таблица 33

### Оценочный тест ХОБЛ (САТ)

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

### Интерпретация результатов теста САТ:

0 – 10 баллов – Незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;

11 – 20 баллов – Умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;

21 – 30 баллов – Сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;

31 – 40 баллов – Чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

Таблица 34

### Оценка одышки по шкале mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

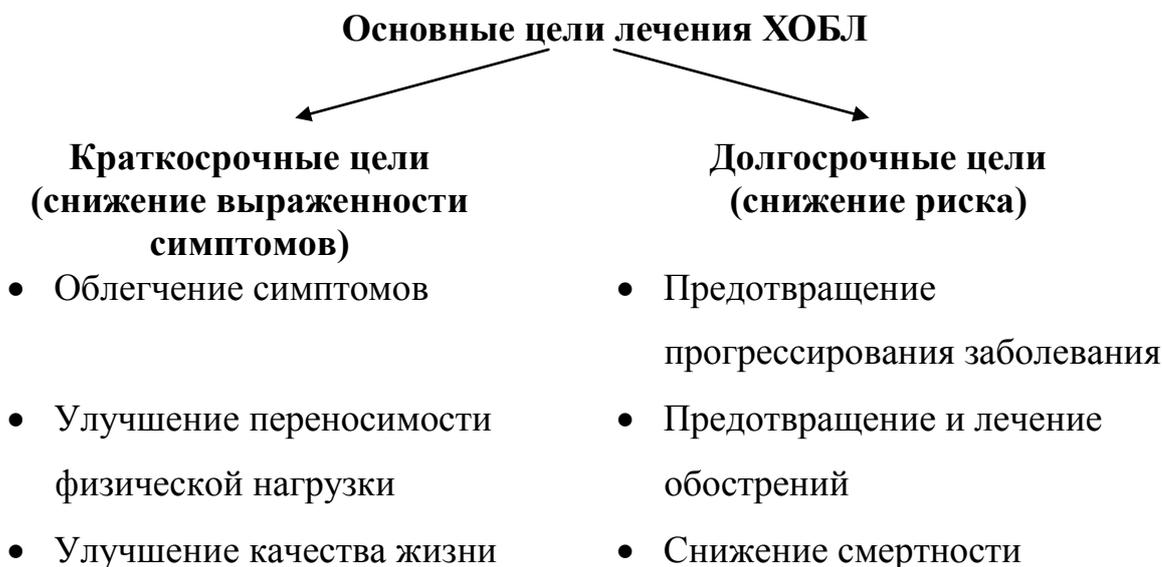
### Классификация ХОБЛ по течению (GOLD, 2006)

**Стабильное течение** - прогрессирование заболевания обнаруживается при длительном динамическом наблюдении за больным, а выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель или даже месяцев.

**Обострение** - относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов (нарастание симптоматики и

функциональных расстройств), характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии.

## **2. Основные цели лечения ХОБЛ. Немедикаментозная и медикаментозная терапия ХОБЛ**



### **Основные направления лечения:**

#### **I. Нефармакологическое воздействие:**

- снижение влияния факторов риска;
- образовательные программы;

#### **II. Медикаментозное лечение;**

#### **III. Другие методы лечения:**

- кислородотерапия;
- вентиляционная поддержка;
- хирургическое лечение.

### Нефармакологические методы воздействия

Группа пациентов	Основные (активные меры)	Рекомендуемые	В зависимости от региональных программ
Больные ХОБЛ всех степеней тяжести	Отказ от курения (с возможным применением фармакологических методов)	Физическая активность	Вакцинация против гриппа и против пневмококковой инфекции

У больных с тяжёлым течением заболевания (GOLD 2 – 4) в качестве необходимой меры должна применяться **легочная реабилитация**.

#### Медикаментозное лечение

Выбор объема фармакологической терапии основывается на выраженности клинических симптомов, величине постбронходилататорного ОФВ<sub>1</sub> и частоте обострений заболевания. Ступенчатое увеличение объема терапии должно определяться тяжестью заболевания. В отличие от астмы, при ХОБЛ нет возможности снижения объема терапии (step-down) в случае достижения эффекта – необходимо неограниченно долгое лечение назначенными дозами препаратов. Ответ на терапию очень индивидуален и требует постоянного контроля.

### Принципы медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности

Класс препаратов	Применение препаратов (с уровнем доказательности)
Бронходилататоры	Бронхолитические препараты являются основными средствами в лечении ХОБЛ. (A, 1+) Ингаляционная терапия предпочтительнее. Препараты назначаются либо «по потребности», либо систематически. (A,1++)

	<p>Преимущество отдается длительно действующим бронходилататорам. (А, 1+)</p> <p><b>Тиотропия бромид</b>, обладая 24-часовым действием, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, улучшает симптомы и качество жизни (КЖ) (А, 1++), улучшает эффективность легочной реабилитации (В, 2++)</p> <p><b>Формотерол и салметерол</b> достоверно улучшают ОФВ<sub>1</sub> и другие легочные объемы, КЖ, снижают выраженность симптомов и частоту обострений, не влияя на смертность и падение легочной функции. (А, 1+)</p> <p>Ультра длительно действующий бронходилататор <b>индакатерол</b> позволяет значительно увеличить ОФВ<sub>1</sub>, уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить КЖ. (А, 1+)</p>
Комбинации бронходилататоров	Комбинации длительно действующих бронходилататоров повышают эффективность лечения, снижают риск побочных эффектов и оказывают большее влияние на ОФВ <sub>1</sub> , чем каждый из препаратов в отдельности. (В, 2++)
ИГКС	Положительно влияют на симптоматику заболевания, функцию легких, качество жизни, уменьшают частоту обострений, не оказывая влияния на постепенное снижение ОФВ <sub>1</sub> , не снижают общую смертность. (А, 1+)

<p>Комбинации ИГКС с длительно действующими бронходилататорами</p>	<p>Комбинированная терапия ИГКС и длительно действующими <math>\beta_2</math>-агонистами может снижать смертность у больных ХОБЛ. (B, 2++)</p> <p>Комбинированная терапия ИГКС и длительно действующими <math>\beta_2</math>-агонистами повышает риск развития пневмонии, но не имеет других побочных явлений. (A, 1+)</p> <p>Добавление к комбинации длительно действующего <math>\beta_2</math>-агониста с ИГКС <i>тиотропия бромида</i> улучшает функцию легких, КЖ и способны предотвратить повторные обострения. (B, 2++)</p>
<p>Ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа</p>	<p><i>Рофлумиласт</i> снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения и обострениями в анамнезе. (A, 1++)</p>
<p>Метилксантины</p>	<p>При ХОБЛ <i>теофиллин</i> оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо. (A, 1+)</p> <p><i>Теофиллин</i> в низких дозах уменьшает количество обострений у больных ХОБЛ, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких. (B, 2++)</p>
<p>Муколитические средства</p>	<p>Препараты данной группы (амброксол, карбоцистеин) могут оказаться полезными для некоторых пациентов, у которых образуется плохо отделяемая вязкая мокрота. Однако в целом их эффект невысокий, а широкое применение таких средств не рекомендуется.</p>

Противокашлевые средства	Кашель может причинять серьезное беспокойство больным ХОБЛ. Однако он играет защитную роль, поэтому противокашлевые средства при стабильном течении ХОБЛ не показаны. Вместе с тем, при возникновении интенсивного и частого кашля, нарушающего качество жизни больного, их применение на короткий период времени оправдано.
--------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 37

**Перечень основных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых для базисной терапии больных ХОБЛ**

Препараты	Разовые дозы			Длительность действия, часы
	Для ингаляции (устройство, мкг)	Для небулайзерной терапии, мг/мл	внутрь, мг	
<b>β2-Агонисты</b>				
<i>Коротко-действующие</i>				
Фенотерол	100–200 (ДАИ)	—	—	4–6
Сальбутамол	200 (ДАИ)	2,5–5,0	4	4–6
<i>Длительно-действующие</i>				
Формотерол	4,5-12 (ДАИ, ДПИ)	—	—	12
Индакатерол	150-300 (ДПИ)	-	-	24

<b>Антихолинергические препараты</b>				
<b><i>Коротко-действующие</i></b>				
Ипратропия бромид	40–80 (ДАИ)	0,25–0,5	—	6–8
<b><i>Длительно-действующие</i></b>				
Тиотропиум бромид	18 (ДПИ); 5 (Респимат®)		-	24
Гликопирроний бромид	50 (ДПИ)			24
<b>Комбинация КДБА+антихолинергических препаратов</b>				
Фенотерол/ Ипратропия	100/40-200/80 (ДАИ)	1,0/0,5	-	6-8
Сальбутамол/ Ипратропия	-	2,5/0,5	-	6-8
<b>Метилксантины</b>				
Теофиллин (SR)***	-	-	100– 600	Различная, до 24
<b>Ингаляционные ГКС</b>				
Беклометазон	50-500 (ДАИ)	0,2-0.4	-	-
Будесонид	100, 200, 400 (ДПИ)	0,25;0,5; 1,0	-	-
Флутиказона пропионат	50-500 (ДАИ)			

Комбинация ДДБА+ГКС в одном ингаляторе				
Формотерол/ Будесонид	4,5/160 (ДПИ) 9,0/320 (ДПИ)	-	-	-
Салметерол/ Флютиказон	50/250, 500 (ДПИ) 25/250 (ДАИ)	-	-	-
Ингибиторы 4-фосфодиэстеразы				
Рофлумиласт	-	-	500 мкг	24

Таблица 38

**Схемы фармакологической терапии ХОБЛ в зависимости от степени тяжести (GOLD 2013)**

Группа больных ХОБЛ	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Другие препараты
ХОБЛ, нетяжелое течение, (постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> ≥ 50% от должной) с низким риском обострений и редкими симптомами <b>(группа А)</b>	<u>1-я схема:</u> КДАХ «по требованию» <u>2-я схема:</u> КДБА «по требованию»	<u>1-я схема:</u> ДДАХ <u>2-я схема:</u> ДДБА <u>3-я схема:</u> КДБА в сочетании с КДАХ	1) Теофиллин
ХОБЛ, нетяжелое течение (постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> ≥ 50% от должной) с низким риском обострений и частыми симптомами <b>(группа В)</b>	<u>1-я схема:</u> ДДАХ <u>2-я схема:</u> ДДБА	<u>1-я схема:</u> ДДАХ в сочетании с ДДБА	1) КДАХ и/или КДБА 2) Теофиллин

<p>ХОБЛ, тяжелое течение (постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> &lt; 50% от должной) с высоким риском обострений и редкими симптомами <b>(группа С)</b></p>	<p><u>1-я схема:</u> ДДБА/ИГКС <u>2-я схема:</u> ДДАХ</p>	<p><u>1-я схема:</u> ДДАХ в сочетании с ДДБА <u>2-я схема:</u> ДДАХ в сочетании с ингибитором ФДЭ-4 <u>3-я схема:</u> ДДБА в сочетании с ингибитором ФДЭ-4</p>	<p>1)КДАХ и/или КДБА 2)Теофиллин</p>
<p>ХОБЛ, тяжелое течение (постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> &lt; 50% от должной) с высоким риском обострений и частыми симптомами <b>(группа D)</b></p>	<p><u>1-я схема:</u> ДДБА/ИГКС <u>2-я схема:</u> Дополнительно к лекарственным препаратам 1-й схемы: ДДАХ <u>3-я схема:</u> ДДАХ</p>	<p><u>1-я схема:</u> ДДБА/ИГКС в сочетании с ДДАХ <u>2-я схема:</u> ДДБА/ИГКС в сочетании с ингибитором ФДЭ-4 <u>3-я схема:</u> ДДАХ в сочетании с ДДБА <u>4-я схема:</u> ДДАХ + ингибитор ФДЭ-4</p>	<p>1)Карбоцистеин 2). КДАХ и/или КДБА 3)Теофиллин</p>

### 3. Фармакотерапия обострений ХОБЛ

**Обострение ХОБЛ** – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии. (GOLD 2013)

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные загрязнители, однако причины примерно 20-30% случаев обострений установить не удастся. Обострение диагностируется на основе совокупности критериев.

Таблица 39

**Наиболее вероятный причинный возбудитель обострения  
с учетом тяжести течения ХОБЛ**

<b>Тяжесть течения ХОБЛ</b>	<b>ОФВ<sub>1</sub></b>	<b>Наиболее частые микроорганизмы</b>
ХОБЛ легкого-среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
ХОБЛ легкого-среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грам –

ХОБЛ очень тяжелого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грам - <i>P.aeruginosa</i> **
-----------------------------	------	-------------------------------------------------------------------------------------------

*Примечания.* PRSP - пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*

\*Факторы риска: возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ( $\geq 2$  в год)

\*\*Предикторы инфекции *P.aeruginosa*:

- Частые курсы антибиотиков (>4 за последний год)
- ОФВ<sub>1</sub> < 30%
- Выделение *P.aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P.aeruginosa*
- Частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели)
- Бронхоэктазы

Для определения необходимости проведения антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ часто используют классификацию **Anthonisen et al.**, верифицирующую типы обострения заболевания.

#### **Типы обострения ХОБЛ (Anthonisen et al.):**

- **обострение I типа** — сочетание всех трёх больших критериев;
- **обострение II типа** — наличие двух из трёх больших критериев;
- **обострение III типа** — сочетание одного большого критерия с одним или несколькими малыми критериями.

**Большие критерии:** усиление одышки, увеличение количества мокроты, усиление «гнойности» мокроты. **Малые критерии:** инфекция верхних дыхательных путей, лихорадка, свистящее дыхание, усиление кашля, учащение ЧСС или ЧДД на 20 % и более.

### Принципы ведения больных в обострении с учетом его тяжести

Тяжесть обострения	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое требует консультации больного врачом
Тяжелая	Пациент/ врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

### Критерии тяжелого обострения ХОБЛ

История заболевания:	Клиническая картина:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• длительная кислородотерапия на дому</li> <li>• сопутствующие заболевания: ЗСН, алкоголизм, ХПН, цирроз.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>t &gt; 38,5 \text{ } ^\circ\text{C}</math></li> <li>• периферические отеки</li> <li>• ЧДД <math>&gt; 25/\text{мин}</math></li> <li>• ЧСС <math>&gt; 110/\text{мин}</math></li> <li>• цианоз</li> <li>• участие вспомогательных дыхательных мышц</li> <li>• снижение уровня сознания</li> </ul>

### Показания для госпитализации больных ХОБЛ

- Неэффективность амбулаторного лечения.
- Нарастание гипоксемии.
- Возникновение или нарастание гиперкапнии.
- Возникновение или декомпенсация легочного сердца, не поддающиеся амбулаторному лечению.



**Рис. 7.** Принципиальная схема терапии обострения ХОБЛ

### Бронходилататоры

Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ (А, 1++). Традиционно, больным с обострением ХОБЛ назначают либо быстро действующие  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо быстро действующие антихолинергические препараты (ипратропиум). Эффективность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропиума при обострении ХОБЛ примерно одинакова (В, 2++), преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость. Сегодня многие эксперты рассматривают комбинированную терапию  $\beta_2$ -агонист/ипратропиум как оптимальную стратегию ведения обострений ХОБЛ (В, 2++), особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелыми обострениями.

**Режимы дозирования ингаляционных бронхолитиков при обострении  
ХОБЛ**

Лекарственные средства	Терапия в период обострения		Поддерживающая терапия	
	Дозированный аэрозольный ингалятор	Небулайзер	Дозированный аэрозольный ингалятор	Небулайзер
Сальбутамол	2-4 вдоха каждые 20-30 мин в течение первого часа, далее - каждые 1-4 ч «по требованию»	2,5-5 мг каждые 20-30 мин в течение первого часа, далее - 2,5-10 мг каждые 1-4 ч «по требованию»	1-2 вдоха каждые 4-6 ч	2,5-5 мг каждые 6-8 ч
Фенотерол	2-4 вдоха каждые 30 мин в течение первого часа, далее - каждые 1-4 ч «по требованию»	0,5-1 мг каждые 20-30 мин в течение первого часа, далее - 0,5-1 мг каждые 1-4 ч «по требованию»	1-2 вдоха каждые 4-6 ч	0,5-1 мг каждые 6 ч

Ипратропия бромид	2-4 вдоха дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	0,5 мг дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	2-4 вдоха каждые 6 ч	0,5 мг каждые 6-8 ч
Фенотерол/ипратро пия бромид	2-4 ингаляции каждые 30 мин, далее - каждые 1- 4 ч «по требованию»	1-2 мл каждые 30 мин в течение первого часа (максимальная разрешенная доза - 4 мл), далее - 1,5-2 мл каждые 1-4 ч «по требованию»	2 ингаляции 3- 4 раза в сутки	2 мл каждые 6-8 ч в сутки

### Глюкокортикостероиды

У госпитализированных пациентов, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких ( $ОФВ_1$ ) и уменьшают гипоксемию ( $PaO_2$ ), а также могут уменьшить риск раннего рецидива (А, 1+). При обострении ХОБЛ, сопровождающемся снижением  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного, используют ГКС параллельно с бронхолитической терапией. Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут в течение 5-14 дней (В, 2++). Больные с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови  $> 2\%$  имеют наилучший ответ на системные ГКС (С, 2+). Более безопасной альтернативой СГКС при обострении ХОБЛ являются ИГКС, особенно небулизированные ГКС (В, 2++).

### Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия показана больным с I и II типом (B, 2++) обострения ХОБЛ (по Anthonisen), а также пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (D, 3), при повышении уровня при СРБ  $\geq 15$  мг/л (C, 2+).

Таблица 43

**Выбор антибактериальных препаратов в зависимости от клинического варианта обострения ХОБЛ**

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Обострение ХОБЛ У пациентов $\leq 65$ лет без сопутствующих заболеваний, менее 4-х обострений в течение года	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с. Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с. Цефуроксим аксетил вн. 0,5 г 2 р/с. Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с. Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с 3 дн. Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с	Длительность терапии 6–10 дн.
Обострение ХОБЛ У пациентов $>65$ лет или с сопутствующими заболеваниями, более 4-х обострений в течение года	Те же + <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Левофлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с. Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с. Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/с	Длительность терапии 10–14 дн.
Обострение ХОБЛ с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Те же + <i>P. aeruginosa</i>	Левофлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с. Ципрофлоксацин вн. 0,75 г 2 р/с	Парентеральные антимикробные препараты с высокой антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон/ сульбактам, цефепим, пиперациллин/ тазобактам, меропенем, дорипенем)	Длительность терапии 10–14 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально

## **Кислородотерапия**

Кислородотерапия является приоритетным направлением терапии острой дыхательной недостаточности (ОДН) на фоне ХОБЛ (В, 2++). Целью кислородотерапии является достижение  $PaO_2$  в пределах 55-65 мм рт.ст. и  $SaO_2$  88-92%. При ОДН у больных ХОБЛ для доставки  $O_2$  чаще всего используются носовые канюли или маска Вентури. При назначении  $O_2$  через канюли большинству больных достаточно потока  $O_2$  1 – 2 л/мин (D, 3).

### **Неинвазивная вентиляция легких**

Критериями для проведения неинвазивной вентиляции легких при ОДН на фоне ХОБЛ служат:

#### **I. Симптомы и признаки ОДН:**

1. Выраженная одышка в покое,
2. ЧДД >24, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс

#### **II. Признаки нарушения газообмена:**

1.  $PaCO_2 > 45$  мм рт.ст.,  $pH < 7,35$
2.  $PaO_2 / FiO_2 < 200$  мм рт.ст.

### **Поддерживающее лечение**

**(GOLD, 2014; АСР/АССР/АТS/ЕRS, 2011)**

- Отказ от курения: психотерапия, реливеры с никотином (назальный спрей, оральный ингалятор, жевательная резинка, пастилка), контроллеры (пластырь с никотином, бупропион, варениклин).
- Бронходилататоры пролонгированные: бета<sub>2</sub>-агонисты (сальметерол 25–50 мкг 2 раза, формотерол 4.5–12 мкг 2 раза, индакатерол 75–300 мкг 1 раз), холинолитики (тиотропиум 18 мкг 1 раз, гликопирониум 44 мкг 1 раз, аклидиниум 322 мкг 2 раза), теофиллин (теопэк, теотард 200–350 мг 1–2 раза после еды).

- Ингаляционные кортикостероиды: снижают частоту обострений при  $ОФВ_1 < 50\%$ , увеличивают риск пневмонии, не влияют на прогрессирование и смертность.
- Рофлумиласт (500 мкг 1 раз): противовоспалительный препарат снижает частоту обострений при комбинированном лечении.
- Длительная малопоточная кислородотерапия  $> 15$  ч/сут. ( $PaO_2 \leq 55$  мм рт. ст. или  $SaO_2 \leq 88\%$  или  $PaO_2 55-60$  мм рт. ст. или  $SaO_2 \sim 88\%$  при наличии легочной гипертензии, периферических отеков или полицитемии- $Ht > 55\%$ ).
- Реабилитация (при  $ОФВ_1 < 50\%$ ): контроль кашля, тренировка дыхательных мышц, физические нагрузки, психотерапия, антидепрессанты, роллаторы.
- Вакцинация против гриппа.
- Вакцинация против пневмококка (пациенты  $\geq 65$  лет или при выраженной коморбидности у пациентов  $< 65$  лет).
- Регулярные физические нагрузки.

Таблица 44

**Поддерживающее лечение по стадиям ХОБЛ (GOLD, 2014)**

<b>Стадия</b>	<b>Лечение</b>
I	Короткодействующие бронходилататоры при необходимости. Вакцина против гриппа.
II	+ пролонгированные бронходилататоры (выбор определяется индивидуальной эффективностью и побочными эффектами), реабилитация.
III	+ ингаляционные стероиды/рофлумиласт при повторных обострениях.
IV	+ длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности, хирургическое лечение эмфиземы.

# ГЛАВА VI. ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## **1. Общие представления о патогенезе аллергических заболеваний**

**Аллергия** – иммунная реакция организма, сопровождающаяся повреждением собственных тканей.

**Аллергены** – вещества, вызывающие развитие аллергической реакции. Они могут быть:

- антигенами (т.е. полноценными аллергенами. Как правило макромолекулярные вещества белковой природы), которые сами вызывают иммунную реакцию
- гаптенами (чаще микромолекулярные вещества небелковой природы), которые попадая в организм связываются с белками тканей и становятся комплексами антигенами, которые вызывают сенсibilизацию организма к данному гаптenu, а аллергическая реакция наблюдается при повторном попадании гаптена в организм

### **Фазы аллергических заболеваний**

**1-я фаза** – патоиммунная - воздействие аллергена с последующим образованием комплекса антиген+антитело, фиксирующимся на тучных клетках.

**2-я фаза** - патохимическая – происходит освобождение биологически активных веществ (БАВ) из тучных клеток, которые разрушаются под влиянием комплекса антиген+антитело.

**3-я фаза** – патофизиологическая - БАВ действуют на органы - мишени, вызывая клинические проявления аллергии.

### **Типы аллергических реакций**

- немедленного типа - реакция развивается в течение 15-20 мин. (до 1 часа);

- замедленного типа - развитие реакции происходит через 1-2 дня после воздействия аллергена.

### **Механизмы аллергических повреждений тканей**

1. Реагиновый тип (продукция антител класса IgE, вызывающих разрушение тучных клеток и освобождение БАВ);
2. Цитотоксический тип (синтез антител, связывающихся с антигенными частицами клеток организма и разрушающие клетки тканей);
3. Иммунокомплексный тип (образование комплекса аГ+аТ, который повреждает ткани организма).
4. Гиперчувствительность замедленного типа (при повторном контакте с антигеном развиваются Т-клеточнозависимые замедленные воспалительные реакции).
5. Стимулирующий тип реакций гиперчувствительности (при реализации реакций этого типа повреждения клеток не наступает, а, напротив, происходит активация функции клеток. Например, тиреотоксикоз, при котором за счет активности специфических антител происходит гиперпродукция тироксина).

### **Основные этапы терапии аллергических заболеваний**

1. Наиболее простым, безопасным и эффективным приемом лечения и предупреждения обострений (как и дальнейшего прогрессирования атопического заболевания) является элиминация причинно-значимых аллергенов;
2. Если эффективность элиминационных мероприятий оказалась недостаточной, то рассматривается вопрос о выборе методов аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ);
3. При невозможности и/или неэффективности АСИТ используется аллерген-неспецифическое фармакологическое лечение (антигистаминные средства; стабилизаторы мембран тучных клеток; ГКС).

## **2. Аллерген–специфическая иммунотерапия**

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) - один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного.

### **Протокол проведения АСИТ**

Любой протокол проведения АСИТ включает два этапа:

- 1 этап – этап достижения максимальной терапевтической дозы;
- 2 этап – этап поддерживающей терапии (фаза основной терапии).

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть:

- - предсезонной;
- - предсезонно-сезонной;
- - круглогодичной.

**Виды АСИТ:** инъекционные (подкожные, когда аллерген вводится подкожно в область плеча) и неинъекционные (в основном, сублингвальная, когда аллерген рассасывается в подъязычной области, или пероральная, когда аллерген проглатывается).

### **Показания к проведению АСИТ**

АСИТ при ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий:

- а) доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2 класса реакции и выше);
- б) за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;
- в) до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
- г) должны быть учтены и, при необходимости, купированы обострения интеркуррентных болезней.

### **АСИТ назначают:**

- пациентам с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом);
- пациентам с контролируемой атопической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;
- АСИТ может быть назначена пациентам, страдающим атопическим дерматитом легкого и средне-тяжелого течения с высокой степенью сенсibilизации. Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли (2++). Наличие атопического дерматита не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями (аллергический риноконъюнктивит, атопическая БА) (2+);
- пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых.

### **Противопоказания для проведения АСИТ:**

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение  $\beta$ -блокаторами, включая топические формы;
- прием ингибиторов МАО в комбинации с симпатомиметиками;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- отсутствие контроля БА (FEV1 менее 70 % на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма БА);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина);
- наличие в анамнезе анафилактического шока (АШ) при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);

- дети младше 5 лет (для подкожной АСИТ);
- беременность, грудное вскармливание.

### **3. Алгоритмы фармакотерапии аллергических заболеваний**

#### **Аллергический ринит (АР)**

##### **Препараты для местного применения**

В случае полной блокады носового дыхания за несколько минут до интраназального введения противоаллергических препаратов применяют стимуляторы адренорецепторов: нафазолин (С, 2+), или оксиметазолин (С, 2+), или ксилометазолин (С, 2+), по 2–3 инстилляций 2–4 раза в сутки. Длительность их применения составляет в среднем 3–5 сут, но не более 10 суток.

При обильной назальной секреции показаны антихолинергические препараты, содержащие ипратропиум бромид по 2–3 дозы в каждый носовой ход 3 раза в сутки. (В, 1+).

При наличии легких и умеренных клинических проявлений ринита применяют кромоглициевую кислоту (В, 1+) в виде интраназального спрея в дозе 2,8 мг в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки. В качестве альтернативы применяют АГ в виде интраназальных средств: левокабастин по две инсуффляции в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки (С, 2+), азеластин, по одной инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки (С, 2+).

##### **Интраназальные ГКС**

Беклометазон дипропионат, в дозе 400 мкг/сут (А, 1++), мометазон фуруат, в дозе 200 мкг 1-2 раза в сутки (А, 1++), или будесонид в дозе 100–200 мкг 2 раза в сутки (А, 1++), или флутиказона пропионат в дозе 200 мкг 1 раз в сутки, либо 200 мкг 2 раза в сутки. (А, 1++). Флутиказона фуруат в дозе 110 мкг 1 раз в сутки (А, 1++).

##### **Антигистаминные препараты**

Целесообразно применять только безопасные АГ второго поколения, характеризующиеся благоприятным отношением эффективность/безопасность. АГ второго поколения: лоратадин (А, 1+) или цетиризин (А, 1+) в дозе 10

мг/сут или дезлоратадин( А, 1+) в дозе 5 мг/сут. Возможно применение эбастина ( А, 1+) в дозе 10–20 мг/сут, фексофенадина ( А, 1+) в дозе 120–180 мг/сут или левоцетиризина (А,1+) в дозе 5 мг/сут или рупатадина фумората в дозе 10 мг/сут (В, 2++). В качестве альтернативной терапии могут использоваться блокаторы Н1-рецепторов гистамина первого поколения: клемастин (В, 2+), в дозе 1 мг 2–3 раза в сутки или хлоропирамин (В, 2+) в дозе 25мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут.

В случае выраженной симптоматики первые несколько суток эти препараты применяют парентерально (в/м или в/в): клемастин в дозе 2 мг 1–2 раза в сутки, хлоропирамин в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки.

АГ системные препараты со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: кетотифен в дозе 1 мг 2 раза в сутки, на протяжении до 3 мес. (А,1+).

#### **Блокаторы рецепторов лейкотриенов**

По эффективности монтелукаст натрия по 10 мг в сутки и зафирлукаст по 40 мг в сутки, превосходят плацебо, но уступают АГ и ИНГКС (С, 2+).

#### **Системные глюкокортикостероиды (СГКС)**

В редких случаях больным с выраженными симптомами, которые не отвечают на лечение другими препаратами или не переносят интраназальные средства, может потребоваться системное применение ГКС (например, преднизолон в начальной дозе 5-10 мг/сут перорально) в течение короткого срока. Длительное лечение пероральными ГКС или их внутримышечное введение сопровождается хорошо известными системными побочными эффектами.

**Эффекты, вызываемые при приеме различных групп препаратов при наличии симптомов аллергического ринита**

Препараты	Рино- рея	Чиха- ние	Зуд	Затрудне- ние дыхания	Глазные симпто- мы	Начало дейст- вия	Продол- житель- ность
Антигистаминны, применяемые перорально	++	++	++	+	++	1ч.	12 - 24 ч.
Антигистаминны, закапываемые в нос	++	++	++	+	0	15 мин.	6 - 12 ч.
Стероиды, зака- пываемые в нос	+++	+++	++ +	+++	++	12 ч.	12 - 48 ч.
Препараты, сни- жающие отеч- ность слизистой оболочки носа	0	0	0	+++	0	5-15 мин.	3-6ч.
Ипратропиум бромид	++	0	0	0	0	15-30 мин.	4-12 ч.
Назальные кромоны	+	+	+	+	0	Варьир.	2-6 ч.

**Базисная терапия АР**

При сезонной форме предупреждающая противоаллергическая терапия должна быть назначена за 1–2 недели до предполагаемого сезонного обострения. Базисная терапия КАР обеспечивает стабильность состояния в условиях контакта с аллергеном.

В качестве базисной терапии при легком течении АР применяют таблетированные формы блокаторов Н1-рецепторов второго и третьего поколений; антигистаминные (АГ) со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток (кетотифен), препараты кромоглициевой кислоты.

При тяжёлом и средней степени тяжести течениях заболевания необходимо лечение интраназальных ГКС. Подбор и комбинирование препаратов базисной терапии проводят индивидуально с учётом тяжести заболевания, переносимости препаратов, условий жизни пациента.

## **Аллергический конъюнктивит (АК)**

### **Лечение сезонного конъюнктивита**

За 2-3 недели до начала предполагаемого обострения АК назначается профилактическая терапия (препараты кромоглициевой кислоты в виде глазных капель, АГП неседативные 2-3 поколений (С, D)).

### **Лечение обострения АК**

*Препараты для местного применения:* препараты кромоглициевой кислоты (В), азеластин (А), олопатадин гидрохлорид, полинадим (дифенгидрамин - 1 мг, нафазолин - 0,25 мг), бетадрин (дифенгидрамина гидрохлорид 1 мг, нафазолина нитрат 330 мкг), окуметил (дифенгидрамин+нафазолин+цинк сульфат). Полинадим и бетадрин не применять более 5 дней без согласования с врачом.

При присоединении вторичной инфекции – назначаются комплексные препараты, включающие антибактериальные средства и ГКС.

При АК средней и тяжелой степени тяжести используются следующие ЛС:

- топические препараты ГКС (ТГКС) - дексаметазон или гидрокортизон (ГКС для местного использования противопоказаны при конъюнктивитах вирусного генеза).

- системные антигистаминные препараты (В)

### **Лечение круглогодичного конъюнктивита**

Системные антигистаминные препараты (В), АГП со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток (кетотифен). Препараты кромоглициевой кислоты (В), в виде глазных капель.

**Лечение обострения круглогодичного АК** проводится по схеме, аналогичной сезонному АК.

## Атопический дерматит (АтД)

Ступенчатый подход к лечению атопического дерматита, согласно международным рекомендациям (Guidelines for treatment of atopic eczema/atopic dermatitis part I)

Тяжелая Степень SCORAD 40 Персистирующее течение	Госпитализация, системные иммуносупрессоры (ГКС, циклоспорин А, ПУВА – терапия, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил
Средняя степень тяжести: SCORAD 15-40, Интермиттирующее течение	Седативные АГ (доксепин, гидроксизин), фототерапия (УФ В 311 нм, УФ 1), психотропные препараты
Легкая степень тяжести: SCORAD < 15, Транзиторное течение	ТГКС и/или ТИК, антисептические средства (в т.ч. препараты серебра и белье AEGIS), неседативные H <sub>1</sub> АГ*
Базисная терапия эмолиенты, элиминационные мероприятия	Образовательные программы, уход за кожей,

**Рис.8.** Схема ступенчатой терапии атопического дерматита.

Ступенчатый подход к лечению АтД предусматривает поочередное включение в схему лечения различных терапевтических методов воздействия в зависимости от степени тяжести заболевания. В случаях присоединения вторичной инфекции необходимо включение в схему лечения антисептических и противомикробных средств на любой стадии заболевания. В случаях подтвержденной клинически значимой сенсibilизации к конкретным аллергенам показано проведение АСИТ.

### **Средства для наружной противовоспалительной терапии АтД:**

- ТГКС (1b, А)
- топические ингибиторы кальциневрина (ТИК)

ТГКС подразделяют по силе противовоспалительной активности на низкоактивные (класс 1), умеренноактивные (класс 2), активные (класс 3) и

высокоактивные (класс 4). Применение низко- и умеренноактивных ТГКС показано уже при легком течении АД (SCORAD > 15), а при среднем и тяжелом течении АД целесообразно применение активных и высокоактивных ТГКС в минимально эффективных дозах.

Таблица 46

**Еженедельное безопасное количество ТГКС (г)**

<b>Продолжительность применения</b>	<b>Степень противовоспалительной активности</b>		
	Умеренная	Сильная	Очень сильная
<2 мес	100	50	30
2-6 мес	50	30	15
6-12 мес	25	15	7,5

Для наибольшей эффективности и во избежание побочных эффектов при терапии ТГКС необходимо соблюдать следующие правила:

- использовать непродолжительно - не более 4 недель, затем 1 – 2 раза в неделю на ранее пораженные участки кожи длительно – метод проактивной терапии с целью профилактики обострений (показано для мометазона фууроата и флутиказона пропионата);
- чередовать участки воздействия;
- у пациентов тяжелыми формами АД в стадии обострения с явлениями мокнутия возможно применение влажных окклюзионных повязок (wet wraps) с ТГКС в малых дозах в течение нескольких дней до устранения мокнутия.
- уменьшать частоту аппликаций после достижения лечебного действия;
- использовать ТГКС, обладающие высокой эффективностью, низкой системной абсорбцией и низким атрофогенным потенциалом.

При осложненном микробной инфекцией АД целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие помимо ГКС

антибиотик, эффективный в отношении стафилококка (фузидовую кислоту, гентамицин, неомицин и др.), и противогрибковый компонент (клотримазол, натамицин и др.). Применение комбинированных препаратов показано в течение непродолжительного периода времени (не более 2 недель) в связи с высоким риском увеличения роста антибиотико-устойчивых штаммов бактерий и грибов (D).

Доказана эффективность применения белья с антисептическими свойствами (содержащих серебро, система AEGIS) (2b, B).

### **Топические ингибиторы кальциневрина**

К данной группе препаратов относятся такролимус и пимекролимус, которые являются нестероидными клеточно-селективными ингибиторами кальциневрина, принадлежащими к классу аскомициновых макролактамов. ТИК обладают локальной иммуотропной активностью и не приводят к нежелательным эффектам, характерным для системных иммуносупрессоров. В европейских инструкциях по медицинскому применению данных препаратов показанием для назначения такролимуса является АтД среднетяжелого и тяжелого течения, тогда как пимекролимус позиционируется для лечения легкого и среднетяжелого АтД.

ТИК эффективны для лечения АтД как для купирования обострения, так и для профилактики рецидивов (1b, A).

### **Эмолиенты**

Использование увлажняющих средств - эмолиентов является совершенно необходимым элементом лечения АтД и показано на всех стадиях заболевания.

### **Системная фармакотерапия**

Системную фармакотерапию АтД проводят в комплексе с элиминационными мероприятиями и наружной терапией. В нее включено применение блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов, ГКС, антибактериальных, седативных и других психотропных средств, иммуотропных препаратов и препаратов, воздействующих на другие органы при нарушении их функции.

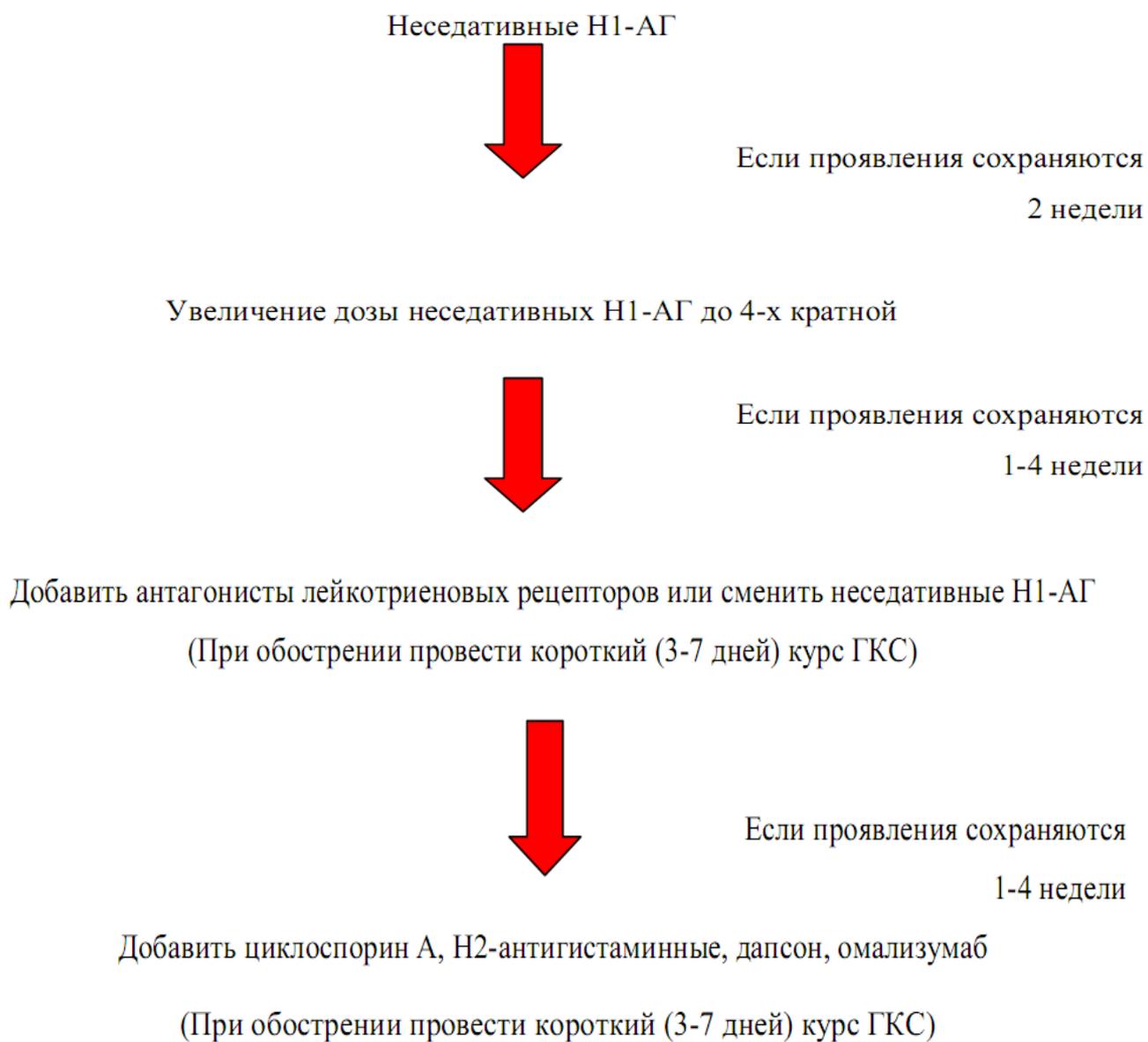
Топические H1-АГ препараты неэффективны для лечения АтД (1b, А), возможно незначительное уменьшение зуда при их применении за счет охлаждающих средств, которые используют в качестве дополнительных компонентов. С другой стороны, использование этих ЛС клинически оправдано многолетним опытом их успешного применения и отсутствием альтернативных противозудных препаратов. Однако основным показанием к их назначению является наличие сопутствующих респираторных симптомов аллергии (2a,В).

Системные ГКС назначают в случае длительного выраженного обострения распространенных форм АтД при неэффективности наружной терапии, а также больным с тяжелым диффузным АтД, протекающим без клинических ремиссий. Непродолжительное применение (до 1 недели) может применяться при тяжелом течении АтД (D).

При тяжелом персистирующем течении АтД и неэффективности других видов терапии возможно назначение системных иммуносупрессоров - циклоспорина А, азатиоприна, а также антиметаболитов - метотрексата.

## Аллергическая крапивница

### Медикаментозное лечение острой и хронической крапивницы



**Рис. 9.** Схема терапии крапивницы.

*Комментарии:* все указанные лекарственные препараты для лечения крапивницы, кроме Н1-антигистаминных и глюкокортикостероидных средств, применяются не по зарегистрированным показаниям (off label), включая увеличение дозы Н1-антигистаминных средств. При необходимости назначения препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям требуется обосновать назначение, предложить пациенту или его

законному представителю подписать информированное согласие, объяснив пользу и риски такого назначения, утвердить назначение на заседании лечебного совета учреждения.

- Рекомендуется использовать H1 антигистаминные второго поколения в качестве препаратов первой линии лечения крапивницы (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

- Не рекомендуется применение H1 антигистаминных первого поколения в лечении хронической крапивницы кроме отдельных случаев (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

- Не рекомендуется применение астемизола и терфенадина (сильная рекомендация, высокое качество доказательств). Возможно использование гидроксизина (метаболического предшественника цетиризина) в особых случаях перед переходом на следующую линию терапии. Лечение должно осуществляться специалистами.

- Повышение дозы H1 антигистаминных второго поколения до четырехкратной. Эта рекомендация эффективна как в случае хронической спонтанной, так и индуцируемой крапивницы. Необходимо помнить, что повышение дозы H1 антигистаминных второго поколения не зарегистрировано (за исключением фексофенадина – в 1,5 раза и эбастина – в 2 раза), в то время как эта мера лицензирована для H1 антигистаминных первого поколения, вплоть до 10-кратного увеличения (для гидроксизина).

- H1 антигистаминные второго поколения рекомендуется принимать регулярно, а не по потребности.

- Предлагается использовать терапию первой линии и увеличение дозы H1-антигистаминных препаратов для лечения детей с учетом возраста и веса (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

### **Ангиоотёк (АО)**

Ангиоотёк (синоним: ангионевротический отек) - локализованный транзиторный остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек. Ключевую роль в развитии АО играют

вазоактивные вещества: гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия. Обычно проявления сохраняются от 2 часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии.

#### **Виды АО в соответствии с кодами МКБ-10:**

- Т 78.3- ангионевротический отек,
- D 84.1- дефект в системе комплемента.

#### **В настоящее время условно выделяют три группы АО по патогенезу:**

- АО, обусловленные высвобождением гистамина по этиологии, патогенезу и методам лечения аналогичны крапивнице (см. клинические рекомендации по крапивнице); (Т 78.3)

- АО, обусловленные высвобождением брадикинина (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, врожденный дефект АПФ, идиопатические); (D 84.1)

- Смешанные, когда в развитии отека участвуют гистамин и брадикинин (у таких больных патогенез заболевания может быть смешанным и им требуется комбинированная терапия).

#### **Немедикаментозное лечение хронических рецидивирующих АО:**

1. Соблюдение гипоаллергенной диеты.

В случае выявленного пищевого аллергена устранение его из рациона приводит к улучшению состояния больного через 1-2 суток. В случае псевдоаллергической реакции соблюдение гипоаллергенной диеты позволяет уменьшить уровень гистаминолиберации, поэтому эффект наступает через 2-3 недели.

2. Ограничить или заменить прием лекарственных препаратов, вызывающих гистаминолиберацию и накопление брадикинина на медикаменты других классов.

3. Лечение острого АО в области гортани: необходимо сохранить проходимость дыхательных путей и при необходимости проводят экстренную интубацию или трахеостомию

### **Медикаментозное лечение:**

Лечение больных с АО направлено на купирование острого состояния, длительную профилактику, а так же устранение причин, вызывающих появление отека.

Медикаментозная терапия АО, не связанных с нарушениями в системе комплемента, аналогична терапии острой и хронической крапивницы в сочетании с ангиотёком. Лечение следует начинать с блокаторов H1-рецепторов II поколения. Не рекомендуется применять седативные антигистаминные средства в качестве препаратов первой линии лечения. При тяжелом течении заболевания или обострениях ангиоотека, не контролируемого H1-блокаторами назначают ГКС. Терапия может проводиться парентерально или перорально коротким курсом (3-10 суток) для купирования обострения (начальная доза по преднизолону 30-60 мг). При необходимости более длительного лечения ГКС предпочтителен прерывистый курс этих препаратов. Лечение ГКС может сочетаться с другими препаратами для лечения АО.

При использовании препаратов не имеющих в инструкции показаний для лечения АО, но применяемых за рубежом и в нашей стране для уменьшения рисков осложнений их назначении необходимо оценить клиническую ситуацию, качество доказательств эффективности и безопасности.

При жизнеугрожающих состояниях (ангиоотек гортани) показано назначения эпинефрина.

### **Показания к госпитализации:**

1. Серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
  - асфиксия - отек языка, отек верхних дыхательных путей;
  - острый живот;
2. Отсутствие ответа или недостаточный эффект амбулаторного лечения.

Лечение АО (D 84.1), связанных с дефектом в системе комплемента зависит от фазы заболевания. Необходимо подобрать терапию для

купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах.



Рис. 10. Алгоритм лечения АО (D 84.1).

### Анафилактический шок (АШ)

#### Классификация анафилактического шока

**T78.2** Анафилактический шок неуточненный.

**T78.0** Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищевые продукты.

**T78.5** Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.

**T78.6** Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

#### Клинические варианты.

1. Типичный вариант – гемодинамические нарушения часто сочетаются с поражением кожи и слизистых (крапивница, ангиоотек), бронхоспазм.

2. Гемодинамический вариант – на первый план выступают гемодинамические нарушения.

3. Асфиксический вариант – преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности.

4. Абдоминальный вариант - преобладают симптомы поражения органов брюшной полости.

5. Церебральный вариант – преобладают симптомы поражения ЦНС.

### **Принципы лечения**

1. Препарат выбора – раствор адреналина гидрохлорида 0,1 %, все остальные лекарственные средства и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия (А). Как можно быстрее ввести в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра 0,3-0,5 мл 0,1% раствора эpineфрина (адреналина гидрохлорида) взрослым (0,01 мл/кг веса, максимум – 0,5 мл), для детей – расчет 1 мл/кг веса максимум – 0,3 мл (В). При необходимости введение эpineфрина (адреналина) можно повторить через 5-15 минут.

2. Необходим контроль и обеспечение проходимости верхних дыхательных путей. Обеспечить поступление к больному свежего воздуха или ингалировать кислород (6-8 л/мин.) (по показаниям).

3. Провести венопункцию/венесекцию и начать в/в введение препаратов:

а) эpineфрин (при неэффективности в/м введения) может вводиться в/в струйно (1 мл раствора адреналина гидрохлорида 0,1% разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия), вводят дробно, в течение 5-10 минут, и/или начинается в/в капельное введение эpineфрина (0,1% - 1 мл в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия), с начальной скоростью введения 30-100 мл/час (5-15 мкг/мин), титруя дозу в зависимости от клинического ответа или побочных эффектов эpineфрина.

б) в наиболее тяжелых случаях рекомендовано перейти на в/в капельное введение прессорных аминов:

- норэпинефрин (норадреналин) в/в капельно 2-4 мг (1-2 мл 0,2% раствора), разведя в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия, со скоростью инфузии 4-8 мкг/мин до стабилизации АД.

- допамин 400 мг растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы с начальной скоростью введения 2-20 мкг/кг/мин, титруя дозу, чтобы систолическое давление было более 90 мм.рт.ст. При тяжелом течении анафилаксии доза может быть увеличена до 50 мкг/кг/мин и более. Суточная доза 400-800 мг (максимальная - 1500 мг). При стабилизации гемодинамических показателей рекомендовано постепенное снижение дозы. Длительность введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями. Подбор препарата, скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально. Отмена адреномиметиков производится после стойкой стабилизации АД.

- в зарубежной литературе имеются данные об использовании глюкагона у пациентов с резистентностью к адреномиметикам. Это часто отмечается у больных, получавших β-блокаторы до развития АШ. Глюкагон вводится в дозе 1-5 мг (у детей 20-30 мг/кг, максимально 1 мг) внутривенно в течение 5 минут, затем в титруемой дозе 5-15 мкг/мин в зависимости от ответа на проводимую терапию. Если у пациентов, получающих адреномиметики и глюкагон, сохраняется недостаточный эффект, то возможно назначение изопротеренола в/в 1 мг (0,1 мкг/кг/мин).

в) для ликвидации гиповолемии показана инфузионная терапия (коллоидные и кристаллоидные растворы).

- декстран, средняя молекулярная масса 35000-45000 дальтон;
- 0,9% раствор натрия хлорида или другие изотонические растворы.

Вводить 1-2 литра 0,9% раствора хлорида натрия (то есть для взрослого 5-10 мл/кг впервые 5-10 минут; для ребенка – 10 мл/кг).

4. К препаратам второго ряда относятся:

- Системные ГКС (С) с введением в начальной дозе: дексаметазон 8-32 мг в/в капельно, преднизолон 90-120 мг в/в струйно, метилпреднизолон 50-

120 мг в/в струйно взрослым. Длительность и доза ГКС подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений. Пульс-терапия ГКС не целесообразна.

- Применение блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (С) (клемастин, хлоропирамина гидрохлорид, дифенгидрамин и другие) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний. Рекомендуемые дозировки клемастин (тавегил) 0,1%-2 мл (2 мг) взрослым для внутривенного или внутримышечного введения; детям - внутримышечно по 25 мкг/кг/сут, разделяя на 2 инъекции; хлоропирамина гидрохлорид (супрастин) 0,2%-1 мл (20 мг) для внутривенного или внутримышечного введения 1-2 мл взрослым.

- при сохраняющемся (несмотря на введение эпинефрина) бронхоспазме назначают β<sub>2</sub>-агонисты (через небулайзер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл), аминофиллин 5-6 мг/кг в/в в течение 20 минут.

5. Хирургическое лечение проводится при развитии отека гортани – трахеостомия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов В.В. и др. /Заболевания легких при беременности // Под ред. Чучалина А.Г., Краснопольского В.И., Фассахова Р.С. — М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. — 88 с.
2. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И. Безопасность фармакотерапии у беременных. 3-е изд., перераб. и доп.// Владивосток: Медицина ДВ, 2012. – 34с.
3. Особенности медикаментозной терапии бронхиальной астмы у беременных женщин. Информационно-методическое письмо. / Ф.М.Байрамгулов, Ф.С.Зарудий, А.Л.Фролов, Ю.А.Гарипова и др.// Уфа, 2010. – 94с.
4. С.Н.Авдеев. Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. Болезни органов дыхания. – М., 2014.- №01. – С.10-14.
5. Стратегия и рациональное применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре1000принт», 2014. - 121с.
6. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Г. Гельфанда, С.В. Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92с.
7. Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку. [Электронный ресурс] // М., 2013.- 13с. URL: <http://nrcii.ru/docs/8.anaphylaxu.pdf> (дата обращения: 11.12.2014)
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического конъюнктивита. [Электронный ресурс] // М., 2013.- 17с. URL: [http://nrcii.ru/docs/3.allergic\\_conjunctivitis.pdf](http://nrcii.ru/docs/3.allergic_conjunctivitis.pdf) (дата обращения: 11.12.2014)
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

- аллергического ринита. [Электронный ресурс] //М., 2013.- 19с. URL: [http://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf) (дата обращения: 11.12.2014)
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. [Электронный ресурс] // М., 2013.- 28с. URL: [http://nrcii.ru/docs/4.atopic\\_dermatitis.pdf](http://nrcii.ru/docs/4.atopic_dermatitis.pdf) (дата обращения: 11.12.2014)
  11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотекотом. [Электронный ресурс] // М., 2013.- 30с. URL: <http://nrcii.ru/docs/6.angioedema.pdf> (дата обращения: 11.12.2014)
  12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы/А.Г. Чучалин и соавт. – М., 2013.-50с.
  13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. [Электронный ресурс] // М., 2013.- 26с. URL: <http://nrcii.ru/docs/5.urticaria.pdf> (дата обращения: 11.12.2014)
  14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких /А.Г. Чучалин и соавт. – М., 2013.-40с.
  15. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. [Электронный ресурс] // М., 2013.- 14с. URL: <http://nrcii.ru/docs/7.asit.pdf> (дата обращения: 11.12.2014)
  16. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). / под общ. ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова.- М.:Эхо, 2014. - Выпуск XV.-1020с.
  17. Чучалин А. Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Бабак С. Л. и др./ Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей.// Москва, - 2004. -Том 5. - С. 874.
  18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. [Электронный ресурс] // GINA. URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения: 11.12.2014)
  19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2014.  
[Электронный ресурс] // GOLD - the Global initiative for chronic Obstructive  
Lung Disease. URL: <http://www.goldcopd.org/> (дата обращения: 11.12.2014)