

79. Roman S., Hirano I., Kwiatek M. A. et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23: 208–e111.
80. Kwiatek M. A., Hirano I., Kahrilas P. J. et al. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 82–90.
81. Protheroe C., Woodruff S. A., de Petris G. et al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 749–755, e11.
82. Lee S., de Boer W. B., Naran A. et al. More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63: 644–647.
83. Ngo P., Furuta G. T., Antonioli D. A., Fox V. L. Eosinophils in the esophagus-peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1666–1670.
84. Rodrigo S., Abboud G., Oh D. et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 435–442.
85. Sayej W. N., Patel R., Baker R. D. et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 393–399.
86. Lucendo A. J., De Rezende L. Endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy* 2007; 39: 376–377.
87. Krarup A. L., Villadsen G. E., Mejlgard E. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45: 273–281.
88. Dranove J. E., Horn D. S., Davis M. A. et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J. Pediatr.* 2009; 154: 96–100.
89. Abu-Sultaneh S. M., Durst P., Maynard V., Elitsur Y. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 97–102.
90. Straumann A., Conus S., Degen L. et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1526–1537, e1.
91. Aceves S. S., Newbury R. O., Chen D. et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010; 65 (1): 109–116.
92. Helou E. F., Simonson J., Arora A. S. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2194–2199.
93. Arora A. S., Perrault J., Smyrk T. C. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 830–835.

Поступила 07.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.45:547.953].03:616.248

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. В. Лисица, С. К. Соодаева, И. А. Климанов, С. Е. Михайлов, А. В. Аверьянов, О. П. Кузовлев

ФГБУ Федеральный научно-практический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России; ООО «Медикал Клуб Консилиум»; НУЗ Центральная клиническая больница № 1 ОАО «Российские железные дороги», Москва

Проведено проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных наночастиц у больных бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на клиническое состояние и показатели функции внешнего дыхания у больных. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фосфолипиды, оксидативный стресс, репарация мембран, ингаляционное введение, спирометрия, рандомизированное контролируемое исследование

EXPERIENCE WITH THE USE OF PHOSPHOLIPID PREPARATIONS IN THE COMBINED TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

A.V. Lisitsa, S.K. Soodaeva, I.A. Klimanov, S.E. Mikhailov, A.V. Averiyarov, O.P. Kuzovlev

Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Aid and Medical Technologies, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Medical Club Consilium, Ltd., Moscow Central Clinical Hospital No 1, Russian Railways OJSC

The authors report the results of a single-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of inhalation of phospholipid nanoparticles in patients with bronchial asthma. They give evidence of the statistically significant positive effect of the proposed therapeutic modality on the clinical status of the patients and lung functional tests. No clinically significant adverse events were documented during the study.

Key words: bronchial asthma, phospholipid inhalation, oxidative stress, membrane preparations, spirometry, asthma symptom score, randomized controlled study

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, которое характеризуется их гиперчувствительностью, что проявляется повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышки, ощущения стеснения в груди и кашля, в частности ночью или ранним утром. Эти эпи-

зоды обычно связаны с полностью или частично обратимой обструкцией дыхательных путей, купирующейся как самопроизвольно, так и на фоне лечения [1].

Основной целью терапии БА является достижение и поддержание полного контроля над клиническим течением болезни. Традиционным и высокоэффективным

подходом в достижении указанной цели является применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД). Именно эти препараты являются золотым стандартом терапии, который позволяет достичь контроля над клиническими проявлениями БА [1]. Эффективная польза от такого сочетания препаратов очевидна, поскольку каждый из них обладает хорошо изученной конкретной точкой приложения, а их совместное действие вызывает синергизм в отношении подавления симптомов БА.

Показано, что применение ИГКС для терапии БА приводит к следующим клиническим эффектам: уменьшению симптомов БА; уменьшению частоты, количества и степени тяжести обострений БА; улучшению показателей функции внешнего дыхания; снижению гиперчувствительности дыхательных путей и улучшению контроля воспаления; улучшению качества жизни больных БА; снижению смертности от БА [2—5].

БАДД в свою очередь представляют собой высокоэффективное средство достижения контроля БА при совместном применении с ИГКС, хотя и не влияют на выраженность воспаления при БА и потому не являются средствами монотерапии. Такая комбинированная терапия имеет преимущества в лечении, в то время как применение средней дозы одних ИГКС не способствует достижению контроля БА [6]. Добавление БАДД к ежедневному режиму приема ИГКС уменьшает проявления БА в ночное время, улучшает функцию внешнего дыхания, уменьшает использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия «по потребности» и количество обострений и помогает достижению клинического контроля БА у большего количества больных быстрее и при более низкой дозе ИГКС, чем при приеме одних ИГКС [7]. В проведенных контролируемых исследованиях было показано, что применение этой терапии с помощью комбинированного ингалятора так же эффективно, как и прием каждого препарата по отдельности. Предполагается, что ингаляторы с фиксированной комбинацией более удобны для больных БА вследствие увеличения комплаенса и для гарантии того, что применение БАДД всегда сопровождается приемом ИГКС [8, 9].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время комбинированная терапия ИГКС и БАДД является общепризнанным эталонным способом достижения контроля над клиническими проявлениями БА.

В то же время следует признать, что эффективность указанной терапии не является стопроцентной. Существуют определенные категории пациентов, у которых проведение терапии комбинацией ИГКС и БАДД ограничено в силу малой эффективности или развития нежелательных явлений [10]. Этот факт обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обусловленных подходов к медикаментозной терапии БА. Одним из таких подходов может стать терапия препаратами, способными восстанавливать биологическую мембрану клеток, поврежденных в ходе процессов воспаления.

Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними мембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [11]. Наиболее универсальным механизмом повреждения клеточных мембран является гиперпродукция активных форм кислорода и азота (иначе называемых свободными радикалами), часто именуемая оксидативным стрессом. Дисбаланс в системе оксиданты—антиоксиданты приводит к окислительному ингибированию активности мембранных ферментов, что усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя [12].

Такие патофизиологические изменения являются одним из важных звеньев патогенетического порочного

круга при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе и БА. Следовательно, при восстановлении целостности биомембран восстанавливается и морфофункциональная целостность клетки, что в свою очередь приводит к обрыву каскада воспалительных реакций и обеспечивает реализацию функционального ответа ткани и органа в целом [13]. При этом наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом являются фосфолипиды, которые представляют собой естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран [14]. Именно эти предположения и послужили «нулевой гипотезой» настоящего исследования.

Материал и методы

Положительное влияние ингаляционного введения фосфолипидов на биохимические маркеры оксидативного стресса при обострении БА уже было показано ранее, однако статистически значимой разницы по клиническим показателям не выявлено [15].

Поэтому с целью подтвердить либо опровергнуть возможность получения клинического эффекта при добавлении ингаляционного введения фосфолипидов в комплексную терапию больных БА было проведено клиническое исследование, в которое были включены 58 больных обоего пола: 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщина. Средний возраст больных составил $67,5 \pm 12,3$ года.

По дизайну это было проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Рандомизация осуществлялась с помощью случайной выборки. Всем пациентам были присвоены порядковые номера от 1 до 60. Листки с кодом лечения в произвольном порядке были помещены в непрозрачные запечатанные конверты, конверты случайным образом перемешаны, и на них проставлен порядковый номер пациента от 1 до 60. По мере проведения скрининга вскрывали конверт, соответствующий номеру пациента в порядке возрастания, и назначали соответствующее лечение.

Основная группа состояла из 30 больных, получавших ингаляцией фосфолипидного препарата через компрессорный небулайзер 1 раз в сутки в дозе 1250 мг (300 мг фосфолипида) на фоне стандартной базисной терапии БА (ИГКС и БАДД). В контрольную группу вошли 28 больных, у которых лечение БА проводили только по традиционной схеме и плацебо. В качестве плацебо использовали 5% раствор мальтозы, в качестве фосфолипидного нанолипосомального препарата — фосфоглив производства НИИ БМХ РАМН. Длительность терапии составила 24 нед, количество визитов в клинику — 8. Общая продолжительность исследования составила 3 года (2008—2011 гг.).

Основные критерии включения/исключения в исследование:

Критерии включения:

1. Взрослые дееспособные мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до проведения любых процедур, связанных с исследованием.
3. Диагноз частично контролируемой либо неконтролируемой БА, установленный согласно руководству GINA-2007, за 6 мес до включения в исследование.
4. Пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) от 50 до 80% от должного; отношение ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких более 0,7 (70%).
5. Документально подтвержденный положительный тест на обратимость (в течение последних 6 мес до

включения в исследование), определяемый как $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл относительно исходного уровня.

6. Больные БА, которые уже получали как средство базисной терапии фиксированную комбинацию ИГКС и БАДД (в виде одного комбинированного или нескольких разных ингаляторов), эквивалентную по дозировке сальметеролу/флутиказону 100/500 мкг/сут, в неизменной дозе за 3 мес до включения в исследование.

7. Некурящие или бывшие курильщики с индексом курения менее 5 пачко-лет и бросившие курить в течение как минимум за 1 год до включения в исследование.

8. Желание сотрудничать и достаточный комплаенс при выполнении процедур исследования.

Критерии исключения:

1. Беременные или кормящие женщины.

2. Наличие в анамнезе неблагоприятных исходов БА (например, госпитализации из-за обострения БА в отделение интенсивной терапии, проведение искусственной вентиляции легких, угрожающие жизни состояния).

3. Диагноз хронической обструктивной болезни легких, установленный согласно текущей версии руководства GOLD.

4. Госпитализация из-за обострения БА в течение 1 мес перед скрининговым визитом.

5. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 мес перед скрининговым визитом.

6. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктазов, дефицита α_1 -антитрипсина и рестриктивного легочного процесса.

7. Пациенты, получавшие орально или парентерально кортикостероиды в предыдущие 3 мес перед скрининговым визитом.

8. Установленная или доказанная гиперчувствительность к исследуемому препарату (фосфоглив) или его компонентам.

9. Участие в других клинических исследованиях в течение 1 мес перед скрининговым визитом.

10. Наличие значимого медицинского анамнеза и/или лечения кардиологических, почечных, неврологических, печеночных, эндокринных, онкологических заболеваний или наличие любых отклонений от нормы лабораторных показателей, которые могут служить показателем клинически значимого заболевания, согласно мнению исследователя.

Для оценки влияния ингаляционного введения фосфолипидов на клиническое состояние пациента оценивали перечисленные ниже показатели.

Исследование функции внешнего дыхания проводили согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [16] с использованием переносного спирографа Elich Jaeger SpiroPro (Германия). При каждом визите измеряли показатели ОФВ_1 и форсированной жизненной емкости легких, оценивали разницу в группах до и после начала терапии.

Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводилось пациентом самостоятельно на протяжении всего периода исследования дважды в день (утром и вечером). Процедуру проводили трехкратно и регистрировали на бумажном носителе наилучший показатель, оценивали разницу в группах до и после начала терапии. Использовали механический пикфлоуметр фирмы Clement Clarke Ltd. (Англия).

Число ингаляций регистрировали при каждом визите в специальном дневнике пациента на бумажном носителе.

Оценку проводили по 3-балльной шкале, где за 0 принимали отсутствие симптомов в течение дня и/или ночи, за 3 — крайнюю степень выраженности признака (кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания).

Количество обострений бронхиальной астмы. В течение 24-недельного периода терапии регистрировали количество обострений БА в исследуемой популяции, тяжелое обострение БА (согласно определению GINA-2007) считалось серьезным нежелательным явлением, и больной с таким состоянием подлежал исключению из исследования.

Помимо этого, всем пациентам при каждом визите исследования проводили полное физикальное обследование, оценивали показатели жизнедеятельности (артериальное давление, частоту сердечных сокращений), а также электрокардиограмма в 12 отведениях, общий и биохимический анализ крови (до начала терапии и после завершения курса). При развитии обострения БА разрешалась любая сопутствующая терапия, согласно рекомендациям GINA-2007.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем оценки значимости различий между исходным и последующими измерениями при помощи парного *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок (для показателей с нормальным распределением) или при помощи непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Анализ связи признаков проводили с помощью метода регрессионного анализа и использовали коэффициент корреляции Пирсона (*r*). Доверительная вероятность полагалась равной 95% ($p = 0,05$), т. е. различия значений показателей при $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые. Все регистрируемые характеристики представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Одним из важнейших показателей эффективности в настоящем исследовании было значение ОФВ_1 у больных обеих групп до и после курса терапии. Следует сразу отметить, что изначально статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному показателю. Как видно на рис. 1, после лечения отмечалось достоверное повышение ОФВ_1 в группе пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата ($p = 0,01$) по сравнению с показателями у получавших плацебо.

Прирост этого показателя в основной группе составил 19,5%, в то время как в контрольной группе — 11,2%. Общий рост ОФВ_1 в обеих группах, продемонстрированный к концу периода лечения связан, по-видимому, с повышением комплаенса и приверженности к лечению у больных, включенных в исследование.

Исследование динамики ПСВ зарегистрировало статистически значимое ($p = 0,03$) повышение этого показателя в основной группе после окончания лечения (рис. 2). Очевидно, что полученные данные по динамике ПСВ находятся в тесной взаимосвязи с аналогичными результатами по ОФВ_1 , что подтверждается путем оценки линейной корреляции признаков. В данном случае коэффициент корреляции составил $r = 0,94$ ($p = 0,0052$).

Подобная положительная динамика в значениях двух независимо полученных переменных (один параметр определялся врачом-исследователем при визитах в клинику, другой — самостоятельно пациентом) может свидетельствовать о более эффективном подавлении воспалительного процесса в стенке бронха вследствие ингаляции фосфолипидного препарата. Такие биохимические изменения приводят к снижению степени бронхиальной обструкции, что и отражается в приросте показателей функции внешнего дыхания.

Интересные данные были получены при анализе суточной вариабельности ПСВ (рис. 3). Общепризнано, что значение этого показателя у больных БА является наиболее информативным из доступных признаков

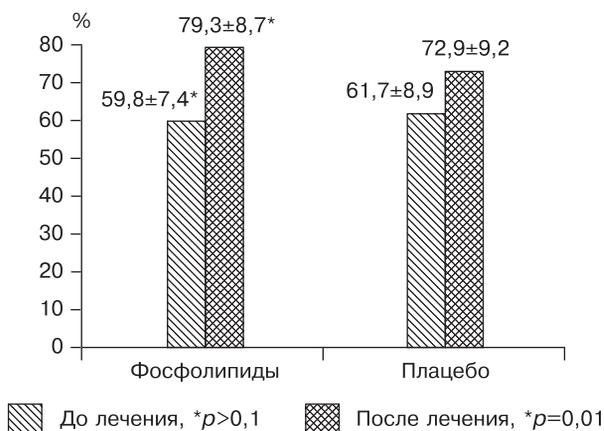


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала лечения и после его окончания.

контроля бронхиальной гиперреактивности. До начала терапии в обеих группах этот показатель не превышал 13,5%, что в общем не характерно для клинического течения БА. Более того, после курса проводимой терапии не было обнаружено не только статистически достоверной разницы между группами, но даже снижения этого показателя внутри каждой группы. Полученные результаты могут быть обусловлены в первую очередь тем фактом, что все больные исходно получали хорошую базисную терапию заболевания и имели определенную степень контроля над симптомами БА. Это подтверждается тем фактом, что количество пациентов с частично контролируемой БА в настоящем исследовании составило 82%, в то время как лишь 18% пришлось на неконтролируемую БА. Помимо этого, в ходе клинических наблюдений было отмечено возрастание вариабельности ПСВ у отдельных больных на фоне развития бронхообструктивного синдрома вследствие контакта с аллерген-специфичными аэрополлютантами, вирусными и бактериальными агентами и др., что свидетельствует о высокой чувствительности этого признака как интегрального показателя развития обострения/потери контроля над симптомами БА. В то же время его значимость в плане оценки долгосрочного подавления воспаления на фоне ингаляционной терапии фосфолипидами требует дальнейшего изучения.

Важным показателем общего контроля над течением БА является среднесуточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия «по потребности». Распространен-

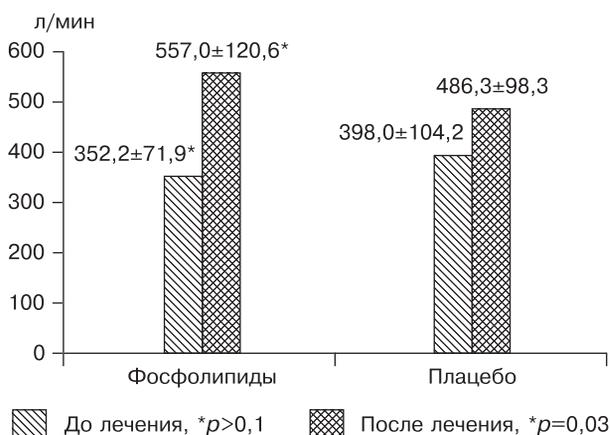


Рис. 2. Динамика ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала лечения и после его окончания.

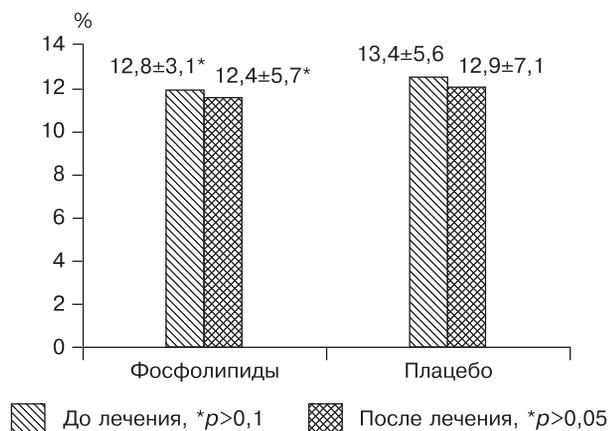


Рис. 3. Вариабельность (суточные колебания) ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала лечения и после его окончания.

ность применения этих препаратов (сальбутамол, фенотерол) чрезвычайно велика, и даже на фоне базисной терапии ИГКС и БАДД почти все пациенты прибегают к использованию дополнительного ингалятора «по потребности». Необходимость такого использования не всегда коррелирует с реальной потребностью в короткодействующих бронхолитиках. Тем не менее изначально уровень использования β_2 -агонистов короткого действия был достаточно высок — порядка 4 ингаляций в сутки. На фоне проводимой терапии отмечено значительное снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия, при этом разница между группами была статистически достоверна (рис. 4). Указанная динамика хорошо согласуется с данными, полученными при анализе показателей ОФВ₁ и ПСВ, что свидетельствует о наличии клинико-функциональных параллелей.

Для регистрации симптомов БА использована интегральная 3-балльная шкала, в которой общая оценка симптоматики складывалась из суммы отдельных симптомов. Так, общий балл симптомов БА мог складываться из только одного наличествующего симптома, или из нескольких симптомов разной степени выраженности. Учитывали 4 основных симптома: кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания. Таким образом, максимальная степень тяжести симптомов БА равнялась 12 баллам (все симптомы максимальной степени выраженности), минимальная — 0 баллов.

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение

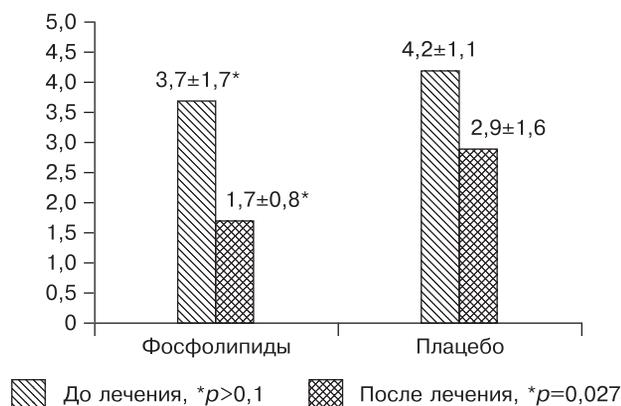


Рис. 4. Частота использования β_2 -агонистов короткого действия «по потребности» в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала лечения и после его окончания.

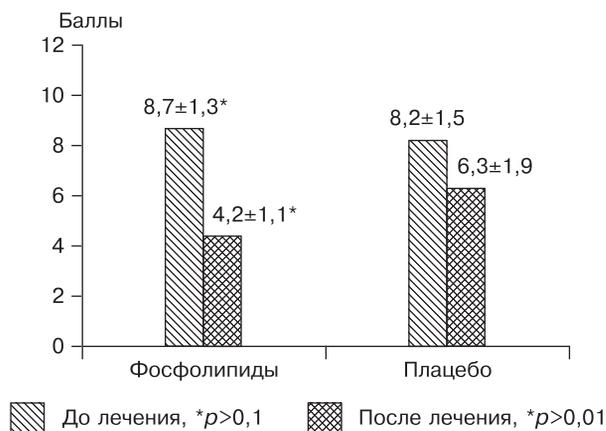


Рис. 5. Динамика тяжести симптомов БА в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала лечения и после его окончания.

показателя балльной оценки симптомов БА у больных основной группы (рис. 5). Анализируя результаты, полученные в ходе оценки клинических показателей симптоматики БА, можно сделать вывод, что ингаляционное введение фосфолипидов оказывает выраженное положительное влияние на клиническую картину в целом несмотря на то, что механизм действия последних не затрагивает напрямую конечные патогенетические звенья развития симптомов БА.

Существенным показателем, неразрывно связанным с описанными выше результатами, является время до развития первого обострения БА в двух группах пациентов. В основной группе это значение составило $72,4 \pm 15,8$ дня, в то время как в контрольной группе — $38,9 \pm 16,7$ дня ($p < 0,01$). Полученная статистически достоверная разница свидетельствует о том, что ингаляционное введение фосфолипидов имеет явно выраженное преимущество по сравнению с традиционной схемой терапии. Помимо этого, через 6 мес частота развития одного обострения и более была ниже в группе получавших исследуемое лечение (32,3 и 57,6% соответственно; $p = 0,45$), а развитие тяжелых и среднетяжелых обострений у получавших ингаляции фосфолипидного препарата наблюдалось реже, чем в контрольной группе (63,2 и 87,7% соответственно; $p < 0,001$). Данные, полученные в ходе настоящего исследования, убедительно свидетельствуют о наличии протективного эффекта при ингаляционном введении фосфолипидов, хотя конкретный механизм такого действия еще не до конца понятен.

В связи с изложенным выше представлялась интересной оценка корреляционной связи между вторич-

ными показателями эффективности. При анализе полученных данных выявлен высокий коэффициент корреляции между количеством баллов симптомов БА и частотой развития обострений в основной группе после окончания периода терапии, который составил $r = 0,78$ ($p = 0,00034$), что свидетельствует о высокой степени взаимосвязи между этими двумя признаками. Также была выявлена высокодостоверная положительная корреляционная связь между показателем $ОФВ_1$ и количеством баллов симптомов БА в той же группе ($r = 0,78$; $p = 0,0076$), которая подтверждает неслучайный характер изменения признаков и их прямую взаимосвязь.

В заключение следует остановиться на определении безопасности изучаемого метода терапии. Оценка безопасности и переносимости в настоящем исследовании проводилась путем регистрации нежелательных явлений, касающихся клинического состояния пациентов, а также регистрации отклонений показателей лабораторных и инструментальных методов исследования. Контроль безопасности и переносимости осуществлялся на протяжении всего периода исследования. Ни у одного из полностью выполнивших протокол исследования пациентов не отмечалось значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата или специального лечения. Это вполне объяснимо, учитывая тот факт, что исследуемый препарат не несет в себе искусственно синтезированных агентов, а состоит только из природных компонентов. У 15% больных отмечалось увеличение объема мокроты при отхаркивании, однако к концу периода наблюдения этот симптом купировался самостоятельно. Клинически значимых изменений в данных физикального обследования пациента, лабораторных анализах и ЭКГ в 12 отведениях не зафиксировано.

Заключение

Проведено простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором впервые получены доказательные данные об эффективности и безопасности нового метода базисной терапии бронхиальной астмы. Показана эффективность ингаляционного введения фосфолипидных препаратов в комплексной терапии бронхиальной астмы. Указанный метод лечения приводит к статистически значимому улучшению как клинических (симптоматика, потребность в агонистах, развитие обострений бронхиальной астмы), так и функциональных (объема формированного выдоха за 1 с и пиковой скорости выдоха) показателей. Отсутствие клинически значимых нежелательных явлений, изменений в лабораторных анализах и электрокардиограмме, хорошая переносимость препарата пациентами свидетельствует о безопасности разработанного метода терапии.

Сведения об авторах:

ФГБУ Федеральный научно-практический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Лисица Александр Валерьевич — канд. мед. наук, начальник отдела клинических исследований; e-mail: afox03@mail.ru

Аверьянов Александр Вячеславович — д-р мед. наук, зам. ген. директора по научной работе.

Кузовлев Олег Петрович — д-р мед. наук, проф., ген. директор.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Соодаева Светлана Келдибековна — д-р мед. наук, проф. каф. патологии человека ФППО.

ООО «Медикал Клуб Консиллиум», Москва

Климанов Игорь Александрович — канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией.

НУЗ Центральная клиническая больница №1 ОАО «РЖД», Москва

Михайлов Сергей Евгеньевич — врач высшей категории, зав. пульмонологическим отделением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop report.

Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report N 02-3659. January 1995, revised 2010.

2. Fireman P., Prenner B., Vincken W. et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate

extrafine aerosol. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86 (5): 557—565.

3. **Suissa S., Ernst P., Benayoun S.** et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332—336.
4. **Pauwels R. A., Löfdahl C. G., Postma D. S.** et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group.* *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (20): 1405—1411.
5. **Fardon T. C., Burns P., Barnes M. L.** et al. A comparison of 2 extrafine hydrofluoroalkane-134a-beclomethasone formulations on methacholine hyperresponsiveness. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (3): 422—430.
6. **Lazarus S. C., Boushey H. A., Fahy J. V.** et al. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2001; 285(20): 2583—2593.
7. **Bateman E. D., Bousquet J., Busse W. W.** et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836—844.
8. **Lalloo U. G., Malolepszy J., Kozma D.** et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123 (5): 1480—1487.

9. **Kips J. C., O'Connor B. J., Inman M. D.** et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996—1001.
10. **Godard P., Greillier P., Pigearias B.** et al. Maintaining asthma control in persistent asthma: Comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir. Med.* 2008; 102: 1124—1131.
11. **Tampo Y.** Studies on membrane factors in iron supported lipid peroxidation. *Yakugaki Zasshi* 2000; 120: 387—396.
12. **Bergamini C. M., Hunte C.** Lipids in membrane protein structures. *Biochim. Biophys. Acta* 2004; 1666: 2—18.
13. **Ипагова О. М.** Фосфолипиды: механизм действия и применение в клинике. М.; 2005.
14. **Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.** Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.; 1972.
15. **Лисица А. В., Соодаева С. К., Климанов И. А., Чучалин А. Г.** Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами. *Пульмонология* 2010; 1: 74—80.
16. **Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V.** et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319—338.

Поступила 23.01.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.281.03:616.24-002

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В СТАЦИОНАРЕ: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

А. И. Синопальников, А. В. Астафьев, Е. А. Стырт

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Цель проведенного исследования состояла в анализе практики назначения системных антимикробных препаратов больным внебольничной пневмонией (ВП) в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара и оценке ее соответствия национальным рекомендациям. Нами был проведен ретроспективный анализ 110 историй болезней и листов врачебных назначений больных ВП, госпитализированных в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара в 2011 г. (медиана возраста — 58,5 года; мужчины — 58%). Тяжелое течение ВП имело место в 9% случаев. Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе проводилась у 1/3 больных. В качестве стартовой антибактериальной терапии в стационаре чаще всего использовали цефазолин (32,7%), ампициллин (21,8%) и цефотаксим (14,5%). Среди комбинаций преобладали цефазолин с ципрофлоксацином (7,3%), ампициллин с ципрофлоксацином (4,5%) и цефотаксим с ципрофлоксацином (2,7%). Стартовая антибактериальная терапия соответствовала национальным рекомендациям в 58,2% случаев, замена антибиотика ввиду неэффективности первоначально назначенной терапии потребовалась в 55,4% случаев. Медиана длительности антибактериальной терапии составила 17 дней, а частота использования ступенчатой антибактериальной терапии — 2,7%.

Ключевые слова: внебольничная пневмония у взрослых, антибактериальная терапия, лечение в стационаре, анализ реальной клинической практики

ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN A HOSPITAL: REAL CLINICAL PRACTICE

A.I. Sinopal'nikov, A.V. Astafiev, E.A. Styr

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The aim of the study was to analyse results of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in the pulmonological department of a multidisciplinary hospital and to estimate its conformity with the national guidelines. We undertook retrospective analysis of 110 case histories and prescriptions to patients with pneumonia (age median 58.5 yr, men 58%). Severe community-acquired occurred in 9% of the cases. Antibacterial therapy at the pre-hospitalization stage was given to 1/3 patients. After hospitalization, the starting therapy most frequently included cefazoline (32.7%), ampicillin (21.8%) or cefotaxim (14.5%). Combinations of cefazoline + ciprofloxacin was used in 7.3%, ampicillin + ciprofloxacin in 4.5%, cefotaxim + ciprofloxacin in 2.7% of the cases. Correction of first-line therapy was needed in 55.4% of the cases because of its inefficiency. Median of duration of antibiotic therapy was 17 days, 2.7% of the cases were switched from intravenous to oral treatment.

Key words: community-acquired pneumonia in adults, antibiotic therapy, inpatient treatment, analysis of real clinical practice

Согласно официальной статистике, в 2008 г. в России среди лиц в возрасте 18 лет и старше было зарегистрировано 424 457 случаев внебольничной пневмонии

(ВП) — 3,7%, а в 2009 г. заболеваемость составила 3,9% [1]. Имеются, однако, все основания считать, что эти цифры не отражают истинной распространенности ВП в