

Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, М.А. Латышева

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

D.Y. Ovsyannikov, A.M. Bolibok, M.A. Latysheva

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA PREVENTION AND TREATMENT FROM EVIDENCE-BASED MEDICINE POSITION

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Совершенствование методов выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении приводит к увеличению их выживаемости и появлению все большего числа детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). В обзоре приводятся современные рекомендации по профилактике и лечению БЛД, основанные на результатах когортных, рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов. С позиций методологии доказательной медицины определена степень рекомендаций и обоснованы вмешательства и лекарственные препараты с доказанной эффективностью, используемые у детей с БЛД (ранний СРАР, методики INSURE, LISA, искусственная вентиляция легких, контроль оксигенации и оксигенотерапия, метилксантины, системные стероиды, ингаляционные бронхолитики, паливизумаб).

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, терапия, профилактика, рандомизированные клинические исследования, мета-анализ, доказательная медицина.

Improved methods of newborns with very low and extremely low birth weight care leads to their increased survival and growing number of children with bronchopulmonary dysplasia (BPD). The review provides modern recommendations for BPD prevention and treatment, based on cohort, randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyzes results. According to evidence-based medicine methodology, it describes recommendations, interventions and medicines with proven efficacy for infants with BPD (early CPAP, INSURE, LISA, artificial lung ventilation, oxygenation monitoring and oxygen therapy, methylxanthines, systemic steroids, inhaled bronchodilators, palivizumab).

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, therapy, prevention, randomized clinical trials, meta-analysis, evidence-based medicine.

Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ), привели к существенному увеличению выживаемости данной категории детей. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ все большее влияние на прогноз

жизни и здоровья таких детей оказывает бронхолегочная дисплазия (БЛД).

В обзоре приведены современные рекомендации по выбору методов профилактики и лечения БЛД, основанные на результатах когортных, рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров и мета-анализов и продемонстрировавшие свою эффективность. Использованные уровни доказательности,

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8
Тел.: (499) 236-11-52,

E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Статья поступила 14.12.15,
принята к печати 21.12.15.

Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yuryevich – Ph.D., Head of Pediatrics Department, People's Friendship University of Russia

Address: Russia, 117198, Moscow, Mikluho-Maklay str., 8
Tel.: (499) 236-11-52,

E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Received on Dec. 14, 2015,
submitted for publication on Dec. 21, 2015.

доказательная база и степени рекомендаций представлены в табл. 1 и 2.

Эффективность ряда патогенетически обоснованных вмешательств в отношении снижения частоты развития БЛД не подтверждается с позиций доказательной медицины (антенатальные вмешательства, диуретики, закрытие открытого артериального протока – ОАП, антиоксиданты, оксид азота, ограничение жидкости, ингаляционные стероиды, кромоны), поэтому в обзоре они не рассматриваются. Как эффективное вмешательство в настоящее время расценивается витамин А, однако парентеральная форма, в отношении которой получены доказательства эффективности, не зарегистрирована в нашей стране, поэтому также не рассматривается.

Ранний СРАР/методика INSURE/методика LISA. Тактика раннего начала проведения постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР, continuous positive airway pressure) и селективного введения сурфактанта может быть более эффективной, чем рутинное профилактическое введение сурфактанта у детей с риском развития БЛД; также в группе СРАР отмечена более низкая частота смерти или БЛД [1–3].

Таблица 1

Уровни доказательности

Уровень доказательности	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1–	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай–контроль или когортных исследований Исследования типа случай–контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа случай–контроль или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2–	Качественные исследования типа случай–контроль или когортные исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

Степени рекомендаций

Уровень доказательности	Описание
A	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база (ДБ), состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	ДБ, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	ДБ, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4 или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) можно избежать при использовании техники INSURE (Intubate – Surfactant – Extubate to CPAP). В РКИ было показано, что применение данной техники снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД (степень рекомендаций В) [4, 5].

Более доношенным новорожденным часто может быть выполнена экстубация с переводом на СРАР или на назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (NIPPV – nasal intermittent positive pressure ventilation) сразу после введения сурфактанта, при этом необходимо оценить переносимость данной процедуры (степень рекомендаций В) [6].

Сравнительный анализ применения двух режимов назальной ИВЛ с перемежающимся принудительным (NIPPV) и постоянным положительным давлением (NCPAP) у недоношенных детей после экстубации, включавший 8 исследований, в которых проводилось сравнение характера экстубации при NIPPV и NCPAP у 1316 новорожденных, продемонстрировал статистически и клинически достоверное снижение риска неудачной экстубации и частоты реинтубации. Вместе с тем не было выявлено достоверного снижения частоты смертности и формирования БЛД на фоне применения NIPPV (степень рекомендаций В) [7].

В крупном когортном исследовании, включавшем 1103 новорожденных в 37 клинических центрах Германии, у которых была применена терапия с тактикой малоинвазивного введения сурфактанта LISA (less invasive surfactant administration), оценивали респираторные исходы. Среди детей, у которых применялась LISA, наблюдалась меньшая частота проведения ИВЛ (41% по сравнению с 62%, $p < 0,001$), постнатальной терапии дексаметазоном (2,5% в сравнении с 7%, $p < 0,001$), БЛД (12% в сравнении с 18%, $p = 0,001$) и частота БЛД или смерти (14% в сравнении с 21%, $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (степень рекомендаций В) [8].

Искусственная вентиляция легких. Стратегия обеспечения синхронизированной ИВЛ с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной тактикой предотвращения смертности и БЛД у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ. Следует использовать вентиляцию с целевым дыхательным объемом, так как это сокращает продолжительность вентиляции и снижает частоту развития БЛД (степень рекомендаций А). При прекращении ИВЛ целесообразно допустить некоторую степень гиперкапнии при рН выше 7,22 (степень рекомендаций В). Продолжительность ИВЛ следует минимизировать, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие (степень рекомендаций В) [6]. Следует избегать гипоксии, так как она связана с повышенным риском БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) (степень рекомендаций В) [6, 9].

Контроль оксигенации и оксигенотерапия. Избыточное воздействие дополнительного кислорода на недоношенных детей четко связано с развитием ретинопатии недоношенных (РН) и БЛД. В многоцентровом РКИ STOP-ROP (Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity), в котором 650 недоношенных детей с РН хотя бы на одном глазу рандомизировались по уровню сатурации кислорода (SatO_2) 96–99 и 89–94%, было показано, что у детей с более высоким уровнем SatO_2 , хотя и отмечалась тенденция к более слабому прогрессированию РН, чаще отмечались пневмонии, обострения БЛД (13,2 и 8,5%) в возрасте до 3 лет (степень рекомендаций В) [10]. Недостатки более высокого уровня SatO_2 были также выявлены в многоцентровом перспективном австралийском исследовании BOOST у 358 недоношенных младенцев, родившихся до 30-й недели гестации, кислородзависимых в 32 недели постконцептуального возраста (ПКВ) и рандомизированных по SatO_2 91–94 и 95–98%. Дети 2-й группы на протяжении более длительного времени нуждались в дополнительном кислороде (40 и 17,5 суток). Больше число детей 2-й группы были кислородозависимыми в 36 недель ПКВ (64 и 46%) и дома (30 и 17%) (степень рекомендаций В) [11]. Вместе с тем при рандомизации детей в группы с целевой SatO_2 85–89% или 91–95% было показано, что в груп-

пе детей с низкими значениями целевой SatO_2 частота РН среди выживших пациентов была в 2 раза ниже, однако риск смертности был на 4% выше [12]. Промежуточный мета-анализ данных 2631 младенца, включивший данные детей из Великобритании, Австралии и Новой Зеландии в исследованиях BOOST II, подтвердил полученные результаты, несмотря на то что увеличение смертности было выявлено только среди детей, рожденных на сроке до 27 недель гестации [13]. Таким образом, у недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон SatO_2 должен находиться в пределах 90–95% (степень рекомендаций В) [4]. После введения сурфактанта следует избегать гипероксического пика посредством быстрого снижения фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), также следует избегать колебаний SatO_2 (уровень рекомендаций С) [6].

О.Д. Саугстад и соавт. (2014) в систематическом обзоре и мета-анализе изучали влияние низких и высоких значений FiO_2 при оказании первичной реанимационной помощи/стабилизации состояния 677 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) ≤ 32 недель. Установлено, что снижение смертности почти достигало статистической значимости при использовании низких уровней FiO_2 (0,21–0,3) на этапе начальной стабилизации состояния, в сравнении с высокими уровнями FiO_2 (0,6–1). При сравнении результатов применения низких и высоких уровней FiO_2 не было обнаружено статистически значимых различий в отношении развития БЛД. Полученные результаты свидетельствуют, что при стабилизации состояния недоношенных новорожденных с ГВ ≤ 32 недель в условиях родильного зала целесообразно использовать уровни FiO_2 от 0,21 до 0,3 (степень рекомендаций А). Авторы справедливо указывают, что идеальные значения SatO_2 для наиболее недоношенных новорожденных не определены [14].

Особую группу составляют пациенты с БЛД, осложненной легочной гипертензией (ЛГ) [15–17]. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии данных пациентов, как и при других вариантах ЛГ, связанной с гипоксемией [15]. Главным эффектом кислорода при ЛГ служат легочная вазодилатация и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. Пациентам с БЛД и тяжелой ЛГ, которые не могут поддерживать близкий к норме уровень вентиляции или нуждаются в высоких уровнях FiO_2 , несмотря на проводимое консервативное лечение, предпочтение в стратегии дальнейшего лечения должно отдаваться пролонгированной ИВЛ (степень рекомендаций D) [16]. Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с ЛГ при развитии гипоксемии с показателями $\text{SatO}_2 < 94\%$ (степень рекомендаций С) [15]. При значениях $\text{SatO}_2 < 92\text{--}94\%$ у пациентов с ЛГ развиваются спазм легочных

сосудов и ЛГ, впоследствии трансформирующаяся в легочное сердце. Гипоксемия, как периодическая, так и пролонгированная, остается важной причиной персистирующей ЛГ у больных БЛД. Поэтому для детей с ЛГ необходимо скорректировать в сторону повышения целевые показатели SatO_2 , которые существуют в настоящее время и считаются полезными в первые недели жизни для предотвращения развития БЛД. Целевых значений SatO_2 92–94% достаточно, чтобы избежать побочных эффектов гипоксии для большинства новорожденных, без увеличения риска дополнительного повреждения и воспаления легочной ткани [16, 17].

Использование кислорода пациентами с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным (не менее 15 ч/сут), с продолжительной пульсоксиметрией и может проводиться в домашних условиях. Эффекты домашней кислородотерапии детей с БЛД помимо уменьшения степени ЛГ, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки включают улучшение роста и репарации легких, качества жизни, профилактику развития легочного сердца и внезапной младенческой смерти (степень рекомендаций D) [17, 18]. Перед назначением больным длительной кислородотерапии необходимо убедиться, что возможности медикаментозной терапии БЛД исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению уровня SatO_2 выше пограничных значений. Для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях в настоящее время применяются концентраторы кислорода.

Метилксантины. В исследовании CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity) изучались долгосрочные эффекты терапии кофеином новорожденных путем рандомизации 2006 детей с массой тела (МТ) при рождении менее 1250 г для проведения терапии кофеином или плацебо в первые 10 дней жизни и дольше, до того момента, когда будет принято решение об отсутствии необходимости в терапии. Применение кофеина приводило к более быстрой экстубации (29,1 и 30 недель ПКВ соответственно), сокращению срока кислородозависимости (33,6 и 35,1 недели ПКВ). Кофеин значительно сокращал частоту БЛД (36,3 vs 46,9%) Кроме того, раннее (в первые 10 дней жизни) назначение кофеина значительно снижало частоту ОАП, который нуждается в медикаментозном или хирургическом лечении, а также число детей с неблагоприятным неврологическим исходом к 18–21 мес жизни (степень рекомендаций A) [19]. Полагают, что терапия кофеином является частью стандартной терапии глубоконедоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом, так как способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД [20]. Кофеин следует применять у младенцев с апноэ, а также для облегчения прекращения ИВЛ (степень рекомендаций A) [6]. Следует также рассмотреть при-

менение кофеина у всех младенцев с высоким риском необходимости ИВЛ, например, с МТ при рождении менее 1250 г, которые находятся на неинвазивной вспомогательной ИВЛ (степень рекомендаций B) [6].

В Российской Федерации не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата; доступна бензоат-натриевая соль кофеина, которую рекомендуется назначать внутривенно из расчета 20 мг/кг (нагрузочная доза) и 5 мг/кг – поддерживающая доза в 1–2 приема. Назначать кофеин следует всем новорожденным с МТ менее 1250 г, находящимся на ИВЛ, как можно раньше, т.е. с первых суток жизни. При неэффективности дозы 5 мг/кг поддерживающая доза увеличивается до 10 мг/кг. Отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 33–35 недель и отсутствии апноэ, потребности в оксигенотерапии.

Системные стероиды. В патогенезе БЛД большое значение имеет персистирующее воспаление дыхательных путей, поэтому основными средствами патогенетической терапии заболевания являются глюкокортикостероиды, из которых наиболее широкое применение находит дексаметазон. Назначение системных стероидов у данных пациентов условно подразделяют на раннее (до 7 дней жизни) и позднее (после 7 суток жизни).

Раннее (ранее 7 дней жизни) назначение системных стероидов изучалось путем мета-анализа 29 РКИ, которые включили 3750 недоношенных новорожденных с высоким риском развития БЛД. Было выявлено достоверные преимущества данной терапии в виде снижения частоты невозможности экстубации и снижения риска развития БЛД, диагностированной как на основании кислородозависимости в возрасте 28 дней жизни, так и в 36 недель ПКВ, снижения смертности или развития БЛД в указанные сроки, снижения частоты ОАП и РН. Не было отмечено достоверных отличий в частоте неонатальной смертности и смертности в более старшем возрасте, частоте развития инфекций, тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), ПВЛ, некротизирующего энтероколита (НЭК) или легочного кровотечения. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и перфорация кишечника были самыми значимыми побочными эффектами. Также повышался риск развития гипергликемии, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии и задержки роста. В 12 исследованиях, изучавших отдаленные последствия, были выявлены различные побочные эффекты со стороны нервной системы, включая нарушение психомоторного развития, детский церебральный паралич (ДЦП) и патологические изменения, обнаруженные при неврологическом осмотре. Тем не менее, значимого увеличения частоты выраженных нейросенсорных нарушений не было зарегистрировано, с учетом как всех 7 исследований, сообщавших о данном исходе, так и двух отдельных работ, выя-

вивших увеличение частоты развития ДЦП и возникновения патологических симптомов при неврологическом осмотре. Более того, частота комбинированных исходов (смерть или ДЦП), или смерти, или выраженных неврологических расстройств достоверно не повышалась.

В большинстве исследований (20 из 29) изучали дексаметазон, только в 9 работах исследовали применение гидрокортизона. При анализе в зависимости от типа кортикостероидов большинство преимуществ и неблагоприятных эффектов были отмечены у дексаметазона; гидрокортизон продемонстрировал меньшее влияние на развитие всех исходов, за исключением повышения частоты перфораций кишечника и пограничных значений времени закрытия ОАП.

Таким образом, на основании проведенного мета-анализа (степень рекомендаций А) делается вывод о том, что положительный эффект от использования кортикостероидов, особенно дексаметазона, в раннем постнатальном периоде (до 7-го дня жизни) в виде снижения риска развития БЛД и ОАП не перевешивает побочных эффектов кортикостероидной терапии, включающих кровотечения из ЖКТ, перфорацию кишечника, гипергликемию, артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиомиопатию и задержку роста. В долговременных проспективных исследованиях отмечено повышение риска патологических неврологических симптомов и развития ДЦП. Тем не менее качество методологических подходов определения отдаленных последствий в нескольких исследованиях было сомнительным, выживших детей осматривали преимущественно только в дошкольном возрасте, не было исследований с мощностью, достаточной для выявления значимых поздних нейросенсорных расстройств. Полагают, что для определения отдаленных последствий, особенно касающихся нервной системы и общего развития ребенка, необходимы длительные проспективные исследования выживших участников предыдущих рандомизированных исследований, посвященных раннему назначению кортикостероидов в постнатальном периоде. Гидрокортизон в тех дозах и режимах использования, которые были указаны в представленных РКИ, показал меньшие положительные результаты и побочные эффекты, поэтому в настоящее время не может быть рекомендован для предупреждения БЛД [21].

Позднее (после 7-го дня жизни) начало терапии стероидами, согласно результатам мета-анализа (степень рекомендаций А) 21 РКИ с общим числом пациентов 1424, включавших недоношенных новорожденных с развивающейся или диагностированной БЛД, ассоциировалось со снижением неонатальной смертности (смертности в первые 28 дней жизни), но не смертности при выписке или в более старшем возрасте. Положительные эффекты отсроченного назначения кортикостероидов включали в себя снижение частоты невозможности экстубации к 3-му,

7-му или 28-му дню жизни, формирования БЛД к 28-му дню жизни и в 36 недель ПКВ, необходимости проведения реанимационных мероприятий с использованием дексаметазона в более поздние сроки, выписки из стационара с назначением домашней оксигенотерапии, комбинированного исхода (смерть или формирование БЛД в 28 дней или в 36 недель ПКВ). Выявлена тенденция к повышению риска развития инфекций и кровотечений из ЖКТ. Зарегистрированы переходящие побочные эффекты кортикостероидной терапии в виде гипергликемии и артериальной гипертензии. Отмечено увеличение частоты развития тяжелой РН без достоверного роста частоты развития слепоты. Выявлена тенденция к снижению частоты тяжелых ВЖК, однако лишь в 5 исследованиях, в которых приняли участие 247 новорожденных, сообщалось о данном исходе. Тенденцию к увеличению частоты ДЦП или других патологических состояний при неврологическом осмотре частично компенсировала противоположная тенденция – к уменьшению смертности на момент повторного осмотра. Комбинированная частота смерти и развития ДЦП достоверно не отличалась в группах детей, получающих кортикостероиды, и в контрольных группах. Также не было выявлено достоверных отличий между группами в развитии других исходов в более старшем возрасте, в т.ч. респираторных расстройств, показателей артериального давления, показателей развития, хотя выявлено клинически значимое уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду при проведении спирометрии.

Таким образом, положительные эффекты от позднего назначения кортикостероидов не перевешивали вреда от побочных эффектов. Применение кортикостероидов в постнатальном периоде по-прежнему вызывает сомнение из-за повышения частоты развития побочных эффектов со стороны нервной системы. Однако данный обзор, посвященный лечению БЛД с помощью кортикостероидов, начатому после 7-го дня жизни, позволяет предположить, что позднее назначение терапии может уменьшить неонатальную смертность без значимого роста риска развития поздних нарушений психомоторного развития. Учитывая полученные данные о соотношении польза/вред от использования данной терапии и ограниченную на настоящий момент доказательную базу, представляется разумным сохранить позднее начало терапии кортикостероидами у тех новорожденных, у которых существуют трудности с прекращением ИВЛ, используя при этом минимальные дозы препаратов и продолжительность терапии [22].

Постнатальное назначение гидрокортизона для профилактики и лечения БЛД изучалось в систематическом обзоре и мета-анализе 8 РКИ, включивших в себя 880 новорожденных с ОНМТ при рождении (степень рекомендаций А). Было установлено незначительное снижение числа

неудачных экстубаций, смертности и частоты БЛД к 36 неделям ПКВ, числа детей, выписанных домой без кислорода, снижение риска ОАП, статистически недостоверное снижение числа случаев ДЦП. Побочное действие гидрокортизона проявлялось в значительном увеличении числа детей с перфорацией ЖКТ, у ряда пациентов выявляли гипергликемию, артериальную гипертензию и кровотечения из ЖКТ. Не было отмечено влияния терапии гидрокортизоном на частоту НЭК, тяжелых ВЖК, ПВЛ или РН. В настоящее время постнатальное назначение гидрокортизона не рекомендовано для профилактики БЛД. Не существует РКИ по применению гидрокортизона для лечения детей, продолжительное время зависящих от ИВЛ с развивающейся или уже имеющейся БЛД [23].

Показания к назначению дексаметазона у детей с формирующейся/диагностированной БЛД следующие: 1) длительная зависимость от ИВЛ (более 7 сут); 2) неудачные попытки экстубации; 3) $FiO_2 > 35-50\%$; 4) необходимость высокого пикового давления на вдохе PIP при ИВЛ; 5) среднее давление в дыхательных путях MAP > 7–10 см водн. ст.; 6) рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани (степень рекомендаций D) [24].

На основании исследований [25, 26] рекомендуется следующая схема назначения дексаметазона (курсовая доза – 0,89 мг/кг): стартовая доза – 0,15 мг/кг/сут (1–3-й день), 4–6-й день – 0,1 мг/кг/сут, 7–8-й день – 0,05 мг/кг/сут, 9–10-й день – 0,02 мг/кг/сут в два введения (степень рекомендаций C). Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сутки от начала лечения. В случае снижения FiO_2 , снижения PIP системное применение дексаметазона продолжается по данной схеме. При отсутствии в течение первых 3 дней эффекта от введения дексаметазона на 4-й день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на 3 дня (4–6-й день), далее проводится снижение дозы – 0,15 мг/кг/сут (7–9-й день), 10–12-й день – 0,1 мг/кг/сут, 13–14-й день – 0,05 мг/кг/сут, 15–16-й день – 0,02 мг/кг/сут. Таким образом, курсовая доза составляет 2,24 мг/кг [24, 27].

Возможность повторного курса дексаметазона обсуждается в случае, если ребенок реинтубирован или у него отмечается отсутствие эффекта от первого курса. Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ. Противопоказанием к назначению дексаметазона является течение инфекционного процесса грибковой этиологии, НЭК. Стойкую гипергликемию, артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиопатию, инфекционный процесс бактериальной этиологии предлагается не расценивать в качестве противопоказаний для назначения дексаметазона в указанных низких дозах [27].

Ингаляционные бронхолитики. Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты

(сальбутамол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. В отличие от здоровых детей у детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы. С этим связывают положительный эффект от введения бронходилататоров больным данным заболеванием. Ингаляционные β_2 -агонисты и антихолинергические препараты, обладающие синергичным действием, способны временно улучшать легочную функцию и газовый состав крови (степень рекомендаций C) [28]. В то же время данные препараты в редких случаях могут вызвать бронхоспазм и нестабильность дыхательных путей у детей с БЛД; нет РКИ, доказывающих положительный исход длительной терапии ими, поэтому рутинное применение ингаляционных бронхолитиков у детей с БЛД не рекомендуется [29].

Результаты небольших исследований указывают на то, что ингаляционные бронходилататоры имеют положительный эффект только в случае применения у детей с симптомами бронхиальной обструкции, а не при рутинном использовании (степень рекомендаций D) [30]. РКИ по сравнению действия сальбутамола и ипратропия бромида на вентилятор-зависимых младенцев с БЛД, проведенное еще в 1987 г., показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров; авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхиальной обструкции у новорожденных на ИВЛ (степень рекомендаций D) [31]. Отечественное исследование эффективности ингаляционных бронхолитиков у новорожденных с БЛД показало положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и комбинированного препарата беродуала (фенотерол + ипратропия бромид). После ингаляции зарегистрированы достоверное увеличение PaO_2 , легочного комплайенса, снижение частоты дыхания и проявлений бронхиальной обструкции, быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 мин после ингаляции). В целом препарат беродуал был несколько более эффективным по сравнению с сальбутамолом и теофиллином. Кроме того, на фоне применения беродуала наблюдалось уменьшение симптомов гипервозбудимости со стороны нервной системы, реже развивалась тахикардия (степень рекомендаций D) [32]. Ингаляционные бронхолитики, в т.ч. беродуал, возможно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками бронхообструктивного синдрома [24, 27].

Паливизумаб. Для пассивной иммунопрофилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у детей с БЛД используется паливизумаб (синагис). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) RSV. Паливизумаб (степень рекомендаций A) применяется с целью снижения

частоты инфекций нижних дыхательных путей RSV-этиологии, госпитализаций в связи с ними и младенческой смертности у детей групп риска, что подтверждается данными мета-анализа [33]. Схема применения препарата состоит из 3–5 инъекций, проводимых с интервалом 30±5 дней

в течение сезонного подъема заболеваемости, вызванной RSV (с октября–декабря по март–апрель). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была проведена до начала подъема заболеваемости – в период иммунизации на стационарном этапе (за 3–5 дней до выписки).

Литература

1. *Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al.* SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1970–1979.
2. *Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al.* CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125: e1402–1409.
3. *Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R.* Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; CD000510.
4. *Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al.* Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; CD003063.
5. *Verder H, Robertson B, Greisen G, et al.* Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish–Swedish Multicenter Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1051–1055.
6. *Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353–368.
7. *Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al.* Update Cochrane review: comparative analysis of the use of two modes of mechanical ventilation nasal intermittent positive (NIPPV) and continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants after extubation. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2014; 9: CD003212.
8. *Генел В., Крубз А, Чэртел Х. и др.* Малоинвазивное введение сурфактанта приводит к улучшению респираторных исходов у недоношенных на самостоятельном дыхании. *Неонатология: новости, мнение, обучение.* 2015; 2 (8): 34–41.
9. *Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, et al.* Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J. Paediatr. Child. Health.* 2002; 38: 560–562.
10. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity, a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2000; 105: 295–310.
11. *Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.* Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 959–967.
12. *Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al.* SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1959–1969.
13. *Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W.* Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1680–1682.
14. *Саугстад О.Д., Аун Д., Агуар М., и др.* Оптимальные уровни фракции кислорода на начальном этапе оказания помощи в родильном зале недоношенным с гестационным возрастом ≤32 нед: систематизированный обзор и метаанализ. *Неонатология: новости, мнение, обучение.* 2014; 3 (5): 21–31.
15. *Galie N, Hoepfer M, Humbert M.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537.
16. *Abman SH.* Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Advances Pulm. Hypertens.* 2011; 10 (2): 98–103.
17. *Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А., Дегтярева Е.А.* Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце. *Неонатология: новости, мнение, обучение.* 2014; 2 (4): 38–48.
18. *Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al.* American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 356–396.
19. *Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al.* Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2112–2121.
20. *Henderson-Smart DJ, Davis PG.* Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; CD000139.
21. *Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.* Corticosteroids in the early postnatal period (up to the 8th day of life) to prevent of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 5: CD001146.
22. *Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.* Later appointment (after the 7th day) of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 5: CD001145.
23. *Ehrenkranz RA, Halliday HL.* Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010; 98 (2): 111–117.
24. *Овсянников Д.Ю., Антонов А.Г., Ионов О.В. и др.* Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; 1 (3): 161–175.
25. *Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al.* Low-Dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006; 117: 75–83.
26. *Onland W, Offringa M, Jaegers AP De, van Kaam AH.* Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 367–377.
27. *Избранные клинические рекомендации по неонатологии.* Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 198–199.
28. *Ng GYT, da Silva O, Ohlsson A.* Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 23: CD003214.
29. *Luca D De, Cogo P, Zecca E, et al.* Intrapulmonary drug administration in neonatal and paediatric critical care: a comprehensive review. *European Respiratory Journal.* 2011; 37: 678–689.
30. *Yuksel B, Greenough A, Maconachie I.* Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device for wheezy premature infants in the first two years of life. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 782–785.
31. *Wilkie RA, Bryan MH.* Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J. Pediatr.* 1987; 111 (2): 278–282.
32. *Володин Н.Н.* Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГЭОТАР, 2004: 177–190.
33. *Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al.* Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011; 12 (5): 580–588.

Эреспал®

фенспирид

®



Проверенное противовоспалительное средство

Рег. уд. П № 012547/02-280610 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П № 012547/01-070410 (Эреспал таблетки)

- ✓ **Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии***
- ✓ **Уменьшение отека и гиперсекреции***
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса***
- ✓ **Высокая эффективность кашля при сухом и влажном кашле¹**
- ✓ **Взрослым: 1 таблетка 3 раза в день**
- ✓ **Детям старше 2-х лет: сироп 2 мл/кг в день**

СПРАВочная ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРЕСПАЛ®

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит фенспирида гидрохлорид – 80 мг. 100 мл сиропа содержат фенспирида гидрохлорид – 0,2 г. **Показания:** Заболевания верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше и гриппе; при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем, когда показана стандартная антибиотикотерапия. Отит и синусит различной этиологии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активному веществу и/или какому-либо из компонентов препарата. **Таблетки:** детский возраст до 18 лет (для лечения детей и подростков до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп). **Сироп:** детский возраст до 2 лет. **Беременность и лактация:** Прием препарата во время беременности не рекомендуется. Не следует применять Эреспал® во время грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** **Таблетки:** *Взрослым:* по 1 таблетке 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 240 мг. *Сироп:* *Взрослые и подростки:* От 3 до 6 столовых ложек сиропа (45 – 90 мл) в сутки, принимать перед едой. *Дети от 2 лет:* Рекомендуемая доза 4 мг/кг/сутки; масса тела до 10 кг: от 2 до 4 чайных ложек сиропа в сутки (или 10 – 20 мл), можно добавлять в бутылочку с питанием; масса тела больше 10 кг: от 2 до 4 столовых ложек сиропа в сутки (или 30 – 60 мл), принимать перед едой. **Побочное действие:** Часто: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии. **Редко:** умеренная тахикардия, выраженность которой уменьшается при снижении дозы препарата, сонливость, эритема, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фиксированная пигментная эритема. **Неустановленной частоты:** ощущение сердцебиения, гипотензия, возможно связанные с тахикардией, диарея, рвота, головокружение, астения, повышенная утомляемость, кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Риск развития реакций повышенной чувствительности на краситель Сансет желтый S, входящий в состав препарата. **Передозировка.** **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется применение препарата Эреспал® в сочетании с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, или совместно с алкоголем. **Особые указания:** **Таблетки:** Для лечения детей и подростков до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп. **Сироп:** в состав препарата входят парабины (парагидроксибензоаты), вследствие чего прием данного лекарственного средства может провоцировать развитие аллергических реакций, в том числе отсроченных. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что Эреспал® сироп содержит сахарозу (1 ч. ложка – 3 г сахарозы = 0,3 ХЕ; 1 ст. ложка – 9 г сахарозы = 0,9 ХЕ). **С осторожностью:** **Сироп:** Пациенты с непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, дефицитом сахарозы/изомальтазы (из-за присутствия сахарозы в составе Эреспал® сиропа), пациенты с сахарным диабетом (из-за присутствия сахарозы в составе Эреспал® сиропа). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами:** Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии сонливости при приеме препарата Эреспал®, особенно в начале терапии или при сочетании с приемом алкоголя. **Фармакологические свойства:** Противовоспалительная и антибронхоконстрикторная активность фенспирида гидрохлорид обусловлена уменьшением продукции ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно фактора некроза опухолей α (ФНО- α), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма. Ингибирование фенспирида гидрохлоридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется его H_2 -антισταминамным действием, т.к. гистамин стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг. По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При производстве «Лаборатории Сервь Индастри», Франция: Сироп 2 мг/мл. По 150 мл сиропа в пластиковом флаконе (ПВХ) коричневого цвета с пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку. При производстве на ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия: Сироп 2 мг/мл. По 150 мл или 250 мл сиропа в пластиковом флаконе (ПВХ) коричневого цвета с пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Коровина Н.А. Клиническая фармакология и терапия, №5, 2001.

Представительство АО «Лаборатории Сервь»: 115054 Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ