

Ингаляционные провокационные тесты для диагностики профессиональной бронхиальной астмы: рекомендации Европейского респираторного общества

По материалам: Vandeplass O., Suojalehto H., Aasen T.B. et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1573–1587. DOI: 10.1183/09031936.00180313

Резюме

В данном документе содержатся клинические рекомендации по проведению ингаляционных тестов для диагностики профессиональной бронхиальной астмы (ПБА). Представленные Рекомендации разработаны на основе систематического обзора литературы, исследований, проводившихся в крупных медицинских центрах Европы, материалов конференций и мнений экспертов. В статье подробно описана пошаговая процедура выполнения специфических ингаляционных провокационных тестов (СИПТ), в т. ч. требования безопасности, способы ингаляционной доставки провоцирующего вещества и методы оценки результатов. Также обсуждаются недостатки этой процедуры. Ингаляционные провокационные тесты должны выполняться только в условиях медицинских учреждений, где имеется опыт подобного тестирования. В тестах также должны использоваться контрольные провокационные вещества, доза провоцирующего вещества должна повышаться постепенно при тщательном наблюдении пациента во время исследования и как минимум в течение 6 ч после его окончания. При соблюдении всех требований побочные эффекты СИПТ встречаются редко. Положительным результатом теста считается снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на $\geq 15\%$ _{исх.}. Иногда положительный результат может объясняться неспецифической бронхиальной гиперреактивностью, эозинофилией мокроты или повышением содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе. Ингаляционные провокационные тесты обладают высокой чувствительностью и специфичностью, поэтому считаются решающим методом диагностики ПБА.

Ключевые слова: специфические ингаляционные провокационные тесты, профессиональная бронхиальная астма, диагностика, методика, пиковая скорость выдоха, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-19-31

Challenge inhalation tests in the diagnosis of occupational asthma: the guidelines of European Respiratory Society

Summary

This consensus statement provides practical recommendations for specific inhalation challenge (SIC) in the diagnosis of occupational asthma. They are derived from a systematic literature search, a census of active European centres, a Delphi conference and expert consensus. This article details each step of a SIC, including safety requirements, techniques for delivering agents, and methods for assessing and interpreting bronchial responses. The limitations of the procedure are also discussed. Testing should only be carried out in hospitals where physicians and healthcare professionals have appropriate expertise. Tests should always include a control challenge, a gradual increase of exposure to the suspected agent, and close monitoring of the patient during the challenge and for at least 6 hours afterwards. In expert centres, excessive reactions provoked by SIC are rare. A positive response is defined by a fall in forced expiratory volume in 1-second $\geq 15\%$ from baseline. Equivocal reactions can sometimes be clarified by finding changes in nonspecific bronchial responsiveness, sputum eosinophils or exhaled nitric oxide. The sensitivity and specificity of SIC are high but not easily quantified, as the method is usually used as the reference standard for the diagnosis of occupational asthma.

Key words: specific inhalation challenge test, occupational bronchial asthma, diagnosis, methodology, peak expiratory flow, FEV₁.

Ингаляционные провокационные тесты, используемые для диагностики бронхиальной астмы (БА), представляют собой контролируемое воздействие на пациента в лабораторных условиях тем веществом, с которым пациент сталкивается на рабочем месте. В данных Рекомендациях рассматривается использование ингаляционных провокационных тестов для диагностики иммунологически опосредованной (или индуцированной специфическим воздействием) профессиональной БА (ПБА) при анамнестических данных о связи симптомов с пребыванием на рабочем месте [1–4]. Аналогичный подход используется для диагностики гиперчувствительного пневмонита, который в данном документе не рассматривается. Синонимы термина "специфические ингаляционные провокационные тесты" (СИПТ): "специфическое бронхопровокационное тестирование" и "провокационные тесты профессионального типа".

Несмотря на сообщения в литературе о применении СИПТ, процедура провокационного ингаляционного тестирования с использованием производственных веществ формально разработана в начале 1970-х годов *J. Pepys et al.* [5] и первоначально проводилась в Королевской Бромптонской больнице (*Royal Brompton Hospital, Лондон, Великобритания*). Затем после широкого внедрения в клиническую практику интерес к СИПТ снизился. Во многих медицинских центрах, в основном в Канаде и материковой части Европы СИПТ расценивались как основной метод диагностики ПБА, связанной с респираторными воздействиями на рабочем месте. В других медицинских учреждениях СИПТ использовались только при невозможности точного установления провоцирующего фактора с помощью других диагностических методов. СИПТ остаются оптимальным методом определения способности новых веществ, особенно химических, с которыми

пациент сталкивается на рабочем месте, вызывать сенсibilизацию.

В 2011 г. Европейским респираторным обществом (ЕРО) сформирована Рабочая группа по СИПТ с производственными веществами, состоящая из 15 специалистов по респираторной медицине из 10 европейских стран. Целью деятельности Рабочей группы явилась разработка практических рекомендаций по показаниям, методике выполнения, интерпретации результатов и досрочному прекращению теста. Аналогичные вопросы обсуждались в нескольких обзорах [5–10], учебниках [11] и рекомендациях [12, 13], но ни в одной публикации не охвачены все проблемы, многие из них устарели. Поскольку в каждой стране существуют свои исторические, юридические и культурные особенности их использования, перед Рабочей группой не ставилась цель разработки единого стандартизованного подхода к применению СИПТ.

Информация, содержащаяся в данных Рекомендациях, будет интересна врачам, которые:

- регулярно используют СИПТ при диагностике ПБА;
- не используют СИПТ с химическими веществами, особенно новыми, из-за боязни побочных эффектов;
- собираются вводить СИПТ в свою практическую деятельность.

Последняя когорта врачей особенно важна. Несмотря на то, что СИПТ по-прежнему считаются "золотым стандартом" при выявлении причинной взаимосвязи между профессиональным воздействием и БА [1, 2, 4, 14], согласно последней информации, сегодня они применяются недостаточно широко [15–19].

Методология

При разработке данных Рекомендаций использовано несколько подходов:

- выполнен систематический библиографический поиск литературы в библиотеках Финского института профессионального здоровья (Хельсинки, Финляндия). Для отбора информации по методологии выполнения СИПТ с производственными веществами найденные абстракты были тщательно проанализированы 2 членами Рабочей группы (*Х.Суойалехто* и *П.Куллинан*). Для выявления дополнительных публикаций в найденных статьях и обзорах проанализирован перечень ссылок. Результаты этого систематического обзора представлены всем членам Рабочей группы;
- с помощью структурированного вопросника собрана информация о современной практике использования СИПТ с производственными веществами в нескольких медицинских центрах Европы, входящих в состав группы профессиональных заболеваний и заболеваний, связанных с факторами окружающей среды ЕРО [19];
- для установления совпадения мнений членов Рабочей группы выполнен двухэтапный анализ

Дельфи, по результатам которого, а также упомянутого вопросника, составлена основа данных Рекомендаций.

В 2011–2013 гг. были проведены 4 встречи всех членов Рабочей группы. В данных Рекомендациях содержится перечень положений, относящихся к каждому шагу выполнения СИПТ и доступные доказательства. Окончательный вариант документа был создан в результате обсуждения. Данные Рекомендации основаны на опубликованных доказательствах, а при их отсутствии – на результатах опроса и анализа Дельфи.

Также в рамках данных Рекомендаций под редакцией *К.Сууронен* (Финский институт профессионального здоровья) разработано практическое руководство по выполнению ингаляционных провокационных тестов с веществами, специфическими для каждого рабочего места. В Рекомендациях содержится обзор методов, применяемых в 22 европейских медицинских центрах (см. онлайн-Приложение, www.erj.ersjournals.com).

Цель и показания к проведению СИПТ

СИПТ предназначены для эмпирического исследования специфической реактивности дыхательных путей в ответ на воздействие производственных факторов (высоко- или низкомолекулярных) у лиц с симптомами БА, связанной с пребыванием на рабочем месте. Таким образом, целью выполнения СИПТ является улучшение диагностики БА, связанной с производственными факторами. Доказано, что воздействие на рабочем месте вносит существенный вклад в заболеваемость БА в мире, являясь причиной $\approx 15\%$ случаев БА, дебютировавшей во взрослом возрасте [20, 21]. До 20% взрослых больных БА жалуются на усиление симптомов во время пребывания на работе [22], хотя только у небольшой их части отмечается иммунологическая или обусловленная сенсibilизирующими факторами БА [23]. Своевременный и точный диагноз ПБА является основополагающим элементом подбора адекватной терапии и минимизации неблагоприятных медицинских или социально-экономических исходов заболевания [4, 24, 25]. Тщательное выявление случаев ПБА и ее этиологии важно и для первичной профилактики ее у других рабочих, подвергающихся аналогичному воздействию.

В доказательных клинических рекомендациях Британского фонда исследований профессионального здоровья сказано: "Специфические ингаляционные тесты с тщательным медицинским контролем во время их проведения приближают этот метод диагностики к "золотому стандарту" для некоторых веществ, вызывающих ПБА", однако "отрицательный результат теста у рабочего с другими объективными признаками ПБА не является достаточным поводом для исключения этого диагноза" [1]. По заключению систематического обзора, выполненного специалистами Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания США [14], "пока не раз-

работан точный диагностический тест для ПБА, и СИПТ рассматриваются как основной метод диагностики, а не “золотой стандарт””. В согласительном документе Американского колледжа торакальных врачей [2], основанном на мнении экспертов, даются следующие рекомендации: “У лиц с подозрением на БА, индуцированную воздействием сенсibiliзирующих веществ, СИПТ показаны, если диагноз или причинный фактор остаются неясными”.

Члены Рабочей группы согласны с тем, что показания к проведению СИПТ с производственными веществами достаточно широки и включают:

- подтверждение диагноза ПБА, когда другие методы недоступны или не дают окончательного результата;
- выявление причины ПБА, когда другие методы недоступны или не дают окончательного результата;
- выявление новых (официально не описанных) специфических причин ПБА;
- изучение механизмов БА, связанной с производственными факторами.

Место СИПТ в оценке больного с предполагаемой ПБА обозначено на рис. 1. В рамках этих показаний применение СИПТ зависит от конечной цели диагностики. Например, для клинических, исследовательских, социальных или профессиональных целей точность диагностики может быть разной. При использовании СИПТ также следует учитывать исходы заболевания, важные для пациента и общества. Все эти факторы различаются с юридической точки зрения и в разных странах.

Методика проведения СИПТ

Принципы проведения СИПТ с промышленными веществами представлены в таблице.

Общие требования безопасности

СИПТ должны проводиться в специализированных центрах при стационарах [13]. На период тестирования пациенты госпитализируются в этот стационар. Если это недоступно, должны быть обеспечены воз-

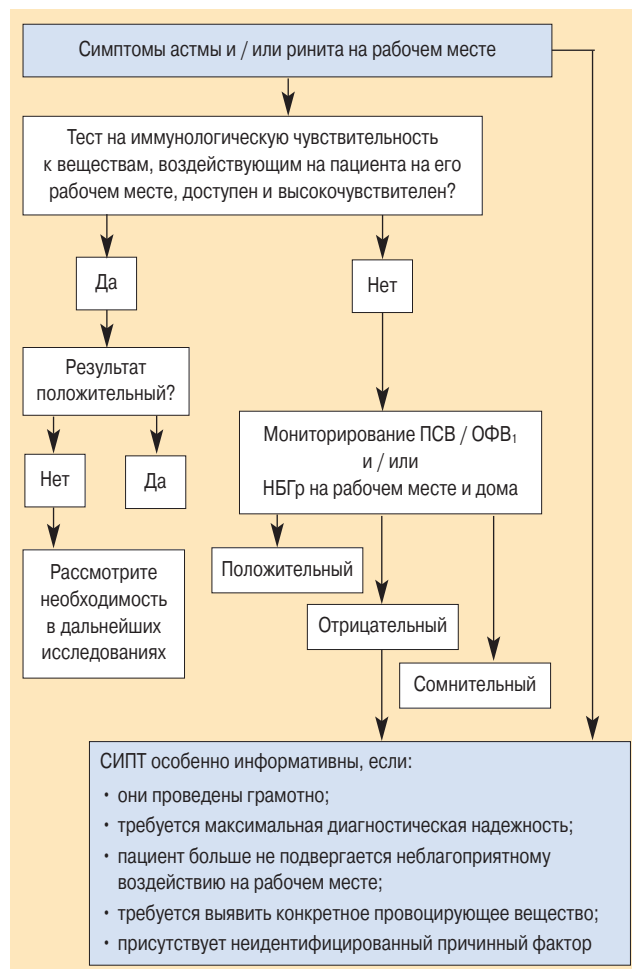


Рис. 1. Место СИПТ в диагностике ПБА. В некоторых центрах это метод выбора, в других используется выборочно в контексте других диагностических подходов (белые прямоугольники)
Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НБГр – неспецифическая бронхиальная гиперреактивность.

Fig. 1. The place of specific inhalation challenge (SIC) in the diagnosis of occupational asthma. In some centres it is the first-choice technique, in others it is used selectively in the context of other diagnostic approaches (white boxes)

можности для оказания медицинской помощи и лечения в случае развития гиперергической реакции, в т. ч. отсроченной. СИПТ должны выполняться подготовленным медицинским персоналом, обученным

Таблица
Основные положения проведения и интерпретации СИПТ с производственными веществами
Table
Key messages for performing and interpreting specific inhalation challenge (SIC) with occupational agents

Для минимизации риска серьезных побочных эффектов следует строго соблюдать общие требования безопасности, противопоказания и меры предосторожности
Длительность воздействия или концентрация производственного вещества должны повышаться постепенно при тщательном мониторинге функциональных показателей
Для интерпретации результатов СИПТ необходим контрольный провокационный тест в отдельный день на фоне спирометрического мониторинга в течение 6–8 ч
Основным критерием оценки СИПТ должны быть изменения ОФВ ₁ , однако у больных, не способных выполнить воспроизводимые дыхательные маневры, могут использоваться другие функциональные показатели (например, сопротивление / проводимость дыхательных путей)
НБГр обычно измеряется перед СИПТ и в конце теста, если его результат отрицательный. В случае неопределенных изменений ОФВ ₁ при значительном повышении НБГр после тестирования подтверждается положительный результат теста, при этом для исключения ПБА нужны дополнительные провокационные тесты
При сомнительных результатах теста дополнительную информацию могут дать показатели уровня эозинофилии мокроты и фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO); также необходимо увеличить продолжительность воздействия в СИПТ для снижения риска получения ложноотрицательных результатов

неотложным мерам медицинской помощи, а также знаящим, как и когда прекратить тестирование [13, 26]. СИПТ должны выполняться под непосредственным наблюдением врача с опытом работы в этой области; должна быть обеспечена возможность оказания помощи при развитии острого астматического приступа или анафилактической реакции согласно современным рекомендациям [27, 28].

СИПТ должны проводиться в закрытой комнате, оборудованной адекватной вытяжной или с закрытым контуром вентиляции [29–32], чтобы исключить случайное воздействие провоцирующего вещества на персонал и пациента после окончания тестирования. Некоторые больные с ПБА крайне чувствительны к очень слабым концентрациям провоцирующих веществ, к которым они сенсибилизированы. Во время СИПТ тестируемый должен быть одет в защитный костюм, шлем, очки, обувь и нелатексные перчатки во избежание, насколько это возможно, прямого контакта провоцирующих веществ с кожей.

Пациент должен получить подробную информацию о целях и процедуре тестирования и потенциальных побочных эффектах. Женщины детородного возраста должны быть четко проинформированы о том, что СИПТ противопоказаны во время беременности. По единому мнению экспертов, перед проведением СИПТ больными должно быть подписано информированное согласие.

Противопоказания

Существует мнение, что СИПТ противопоказаны больным с тяжелой бронхиальной обструкцией. Однако нет единого мнения о пороговой величине $ОФВ_1$, ниже которой СИПТ не должны выполняться в основном из-за недостатка доказательной информации. Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, для ингаляционных провокационных тестов с обычными ингаляционными аллергенами исходный $ОФВ_1$ должен быть не ниже 70 %_{долж.} [33]. По результатам анализа Дельфи, проведенного членами Рабочей группы, показано, что СИПТ с производственными веществами могут проводиться безопасно и с надежными результатами у пациентов с $ОФВ_1 > 60$ %_{долж.} У больных БА СИПТ должны выполняться только в стабильном состоянии, что определяется мониторингом $ОФВ_1$ в контрольный день.

К другим (абсолютным или относительным) противопоказаниям при проведении СИПТ относятся любые недавно возникшие или нестабильные сердечно-сосудистые заболевания, неконтролируемая эпилепсия, беременность, недавние (< 4 нед.) респираторные инфекции и неспособность пациента выполнять требования медицинского персонала [13, 26, 33].

Меры предосторожности

Лекарственные препараты. Перед началом СИПТ отменяются ингаляционные бронходилататоры, теофиллины, антагонисты лейкотриеновых рецепто-

ров, кромоны и антигистаминные препараты на срок, соответствующий длительности их действия. Желательно также отменить ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В исследованиях показано, что при воздействии ингаляционных и пероральных кортикостероидов в дозозависимом режиме значительно ослабляются бронхиальная реакция на аллергены, особенно поздняя, и связанная с ней НБГр, хотя и не подавляется полностью реакция бронхов [34–48]. Протективный эффект иГКС при аллерген-индуцированной ранней реакции, эозинофилия дыхательных путей и повышение НБГр частично или полностью сохраняются в течение 12 ч после прекращения терапии [48]. Рабочей группой рекомендуется отмена ингаляционных или пероральных кортикостероидов как минимум за 72 ч до тестирования, однако, если это необходимо для поддержания контроля над БА, всю суточную дозу иГКС можно принимать вечером в конце каждого дня тестирования. Такой подход оправдан для минимизации риска ухудшения БА, особенно в случаях, когда ингаляционные провокационные тесты проводятся в течение длительного времени. Пациенты должны воздержаться от курения в течение всего периода СИПТ, хотя влияние курения табака на специфическую бронхиальную реактивность к производственным веществам четко не установлено [49].

Не требуется отстранения пациента от его рабочего места на несколько дней перед СИПТ, поскольку это может привести к нежелательной реакции со стороны работодателя. Однако если БА не полностью функционально стабилизирована, следует рассмотреть возможность устранения воздействия перед тестированием. Это также целесообразно при оценке вариабельности $ОФВ_1$ в течение нескольких дней [50].

Наблюдение пациента. После завершения контрольного и активного провокационных воздействий пациента следует наблюдать в лаборатории в течение 6–8 ч. На следующее утро после пробуждения для выявления рецидива бронхоконстрикции с помощью портативных приборов у него измеряется $ОФВ_1$ или ПСВ. Астматические реакции у больного без существенных изменений $ОФВ_1$ в течение 6–8 ч после тестирования отмечаются редко (3 случая из 335 тестов, согласно неопубликованным данным). Если во время повторных спирометрий не было зарегистрировано изменений просвета дыхательных путей, проводится повторное тестирование на следующий день. После тестирования пациент может покинуть лабораторию, если его $ОФВ_1$ восстановился до уровня ≥ 90 %_{исх.}, спонтанно или после ингаляции бронхолитического препарата. Если больной не остается в стационаре на ночь, он должен получить контактную информацию и подробные инструкции о мерах, которые он должен предпринять при рецидиве бронхоконстрикции, выявленном при самоконтроле $ОФВ_1$ / ПСВ. Таким образом, СИПТ могут проводиться амбулаторно, но пациенты, у которых развились серьезные / затянувшиеся астматические реакции, должны быть госпитализированы на 1 сутки

для наблюдения. При развитии поздних реакций должны использоваться ИГКС в течение нескольких дней после тестирования для минимизации риска ухудшения симптомов БА [33].

Процедура

На рис. 2 схематически представлены основные этапы выполнения СИПТ с производственными веществами.

Контрольный день. Перед провокационным тестом с подозреваемым производственным веществом проводится контрольное исследование с воздействием контрольного вещества, обычно в течение 30–60 мин. После контрольного воздействия функциональные показатели следует мониторировать в течение 6–8 ч, как и после активного провокационного теста с производственным веществом [5, 13, 33]. Целями проведения контрольного тестирования являются:

- подтверждение функциональной стабильности пациента, что крайне важно для корректной интерпретации изменений $ОФВ_1$ после воздействия производственного вещества. Если изменения $ОФВ_1$ после контрольного воздействия превышают 10 %_{исх.}, провокационный тест с производственным веществом проводить не следует до стабилизации БА с помощью противоастматических лекарственных препаратов или устранения предполагаемого триггера;
- получение исходной точки для интерпретации реакции на активное вещество и выявление неспецифических раздражительных реакций на контрольное вещество; в последнем случае любая реакция на производственное вещество также будет неспецифической раздражительной и не будет соответствовать определению специфической бронхиальной гиперреактивности (СБГр) [51].

Контрольное вещество обычно выбирается с учетом природы производственного воздействия, предположительно являющегося триггером БА. Контрольное вещество может быть аналогичным раздражителем или иметь физические свойства, сходные с триггерным производственным воздействием. Чаще всего в качестве контрольного вещества используется порошок лактозы (для СИПТ с порошкообразными веществами, такими как мука, лекарственные вещества, персульфаты), сосновая пыль (для СИПТ с древесной пылью), виниловые перчатки (для СИПТ с латексными перчатками), растворители для полиуретановых продуктов и других видов резины.

Для сохранения объективности исследования не рекомендуется сообщать больному о том, какое – контрольное или активное – вещество используется при СИПТ, хотя использование "слепого" метода не всегда возможно.

Способы доставки провоцирующего вещества. Принципом СИПТ является доставка предполагаемого производственного провоцирующего вещества в том же физическом (например, газ, дым, жидкость или частицы аэрозоля) и химическом (мономер или полимер) состоянии, в каком он выявлен на рабочем месте пациента при тщательной оценке профессионального воздействия [5]. Реакция бронхов на производственное вещество может меняться в зависимости от физико-химических характеристик [52–54]. Применение небулизированных растворов водорастворимых высокомолекулярных веществ ограничено отсутствием стандартизованных растворов производственных веществ (за исключением латекса), а некоторые аллергены не растворяются в воде [55, 56].

Таким образом, способ воздействия производственных веществ при выполнении СИПТ зависит от природы вещества – предполагаемого причинного

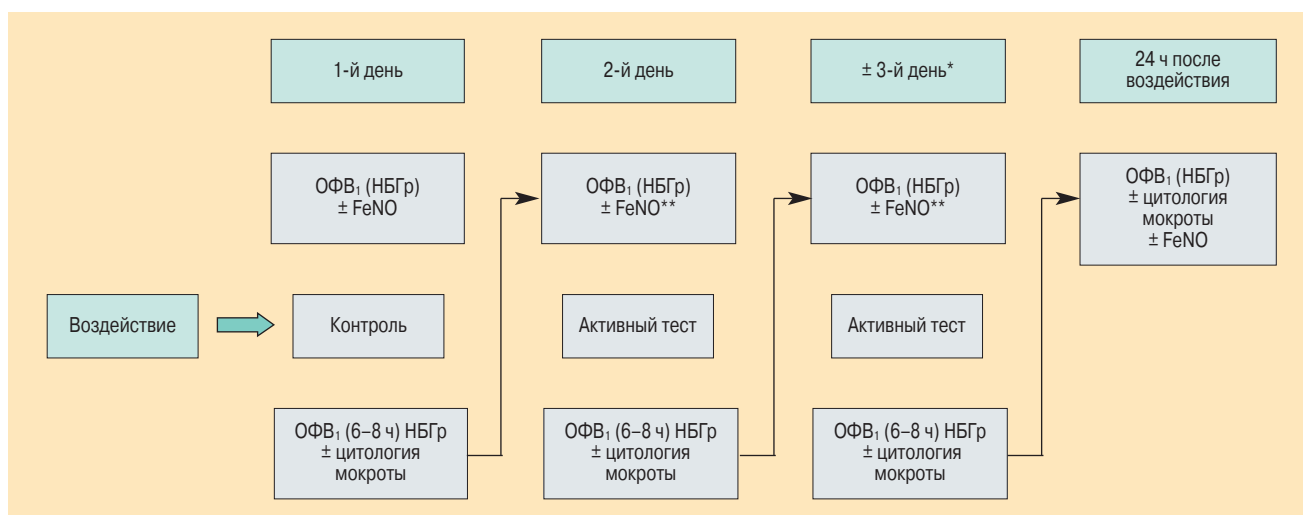


Рис. 2. Основные этапы выполнения СИПТ с производственными веществами

Примечание: последовательность некоторых изменений может меняться; * – переход к дополнительным активным провокационным тестам, если изменения $ОФВ_1$ на 2-й день после провокации сомнительные или отрицательные и показан провокационный тест с более высокой дозой, или на 2-й день после провокации значительно повышается число эозинофилов в мокроте или $FeNO$; ** – в случае измерения НБГр утром до контрольных и активных провокационных воздействий получаются результаты без использования ингаляционных бронходилататоров.

Fig. 2. Schematic flowchart for performing specific inhalation challenge with an occupational agent

Notes: The timing of some measurements varies between centres. * – Proceed to additional active challenge(s) when the changes in FEV_1 on day 2 are equivocal or negative and challenge with a higher dose is considered appropriate, or when there is a significant increase in sputum eosinophils or in $FeNO$ post-day 2 challenge. ** – NSBHR can be measured in the morning before the control and active challenge exposures provided that no inhaled bronchodilator is administered.

фактора ПБА. Рабочей группой подготовлено практическое онлайн-руководство, в котором описаны способы, используемые в настоящее время для доставки наиболее частых провоцирующих веществ. Методология, недостатки и показания к провокационным тестам на рабочем месте под наблюдением медицинского персонала также приведены в онлайн-Приложении В (www.erj.ersjournals.com).

Концентрация провоцирующего вещества. Концентрация производственного провоцирующего вещества в воздухе во время СИПТ должна соответствовать концентрации на рабочем месте, но не выходить за рамки допустимых пределов производственного воздействия. В идеальном варианте концентрация и, если это имеет значение, размер частиц должны непрерывно мониториться во время СИПТ; в течение всего теста концентрация должна оставаться ниже допустимых пределов производственного воздействия во избежание ирритативной реакции и / или тяжелого астматического приступа. На практике редко удается точно измерить концентрации разнообразных веществ, которые вызывают ПБА. Однако следует обеспечить возможность измерения концентраций веществ с высоким риском развития серьезных реакций, особенно диизоцианатов.

Длительность воздействия. Длительность воздействия предполагаемого провоцирующего вещества увеличивается постепенно, например, через 10 с; 1, 5, 10, 15, 30 и 60 мин, особенно в случае тяжелых острых реакций в прошлом на рабочем месте или при выраженной НБГр (например, провокационная концентрация гистамина / метахолина, вызывающая снижение $ОФВ_1$ на 20 % ($ПК_{20}$), $\geq 0,25$ мг / мл), а также если провокационный тест проводится с низкомолекулярными веществами [57] или любым веществом с высоким аллергенным потенциалом (например, ферментами). Для веществ с высокой молекулярной массой длительность воздействия должна постепенно увеличиваться в течение 1 дня тестирования до развития немедленной реакции либо до достижения максимальной длительности воздействия. Для веществ с низкомолекулярной массой, чаще вызывающих изолированные поздние или атипичные реакции [58], длительность воздействия желательно повышать изо дня в день с кумулятивным воздействием, например ≤ 30 мин в 1-й день тестирования [11, 13, 57].

Поскольку основной детерминантой реакции дыхательных путей является доза (показатель концентрации, умноженный на время) [59, 60], альтернативный подход состоит в повышении концентрации вещества, а не в увеличении длительности воздействия. Начальная концентрация / разведение вещества определяется по уровню специфических иммуноглобулинов (Ig) Е к данному триггеру. В исследованиях показано, что концентрация распространенных аллергенов, вызывающая 20%-ное снижение $ОФВ_1$, рассчитывается из исходной степени НБГр к гистамину / метахолину и уровня специфических IgE к данному веществу [61, 62]. Однако эти взаимосвязи по-прежнему оспариваются [63] и, за

исключением муки [64], не рассчитаны для производственных сенсibilизаторов. Рекомендуется начинать тестирование с минимальной концентрации небулизированного аллергена, способной вызвать пороговую ответную реакцию при каждом уколочном тестировании (конечная кожная концентрация) [5, 65], либо с 3 удвоенных концентраций, рассчитанных по формуле [33, 65]. Концентрация порошкообразных веществ также прогрессивно увеличивается благодаря использованию смесей с порошком лактозы в разных пропорциях (например, с 1 : 1000 до 1 : 10); начальная концентрация обычно в 10 раз меньше, чем разведение в физиологическом растворе, вызывающее положительную реакцию в уколочном тесте. Такой подход особенно важен для безопасности СИПТ с неизвестным сенсibilизирующим веществом [66, 67].

По-прежнему неясно, как долго пациент должен подвергаться воздействию предполагаемого провоцирующего вещества для признания теста отрицательным. В ретроспективном обзоре 335 положительных СИПТ показано, что пороговая продолжительность провокационного воздействия, необходимая для развития астматической реакции, у 25 % пациентов составила > 2 ч [49]. В многофакторном линейном регрессионном анализе показано, что более длительное воздействие требовалось для низкомолекулярных веществ, при более низком уровне НБГр, старшем возрасте больных и меньшей длительности существования симптомов БА на рабочем месте. Другие индивидуальные характеристики, влияющие на специфические бронхиальные реакции на производственные вещества, изучены недостаточно.

При последовательном выполнении СИПТ с несколькими производственными веществами воздействие 2-го и последующих веществ не должно начинаться до возвращения показателей $ОФВ_1$ и НБГр к уровню до тестирования.

Оценка реакции дыхательных путей

СИПТ направлены на подтверждение того, что воздействие предполагаемого производственного вещества вызывает типичные симптомы БА: обструкцию дыхательных путей, появление или повышение НБГр и / или воспаления дыхательных путей. Положительным считается тест, результаты которого позволяют сделать вывод о причинной связи ответной реакции именно с воздействием вещества, а не с сопутствующими факторами.

Обструкция дыхательных путей

Основным физиологическим параметром для оценки реакции дыхательных путей остается $ОФВ_1$. Этот показатель хорошо стандартизован и воспроизводим [68, 69]. Ни один из других показателей не превосходит $ОФВ_1$ в оценке реакции дыхательных путей на специфическое провокационное ингаляционное воздействие. ПСВ по чувствительности и воспроизводимости близка к $ОФВ_1$ [70], но в большей степени зависит от мышечного усилия и не превосходит

ОФВ₁ при измерениях в стационаре под наблюдением медицинского персонала [71]. Измерения сопротивления или проводимости дыхательных путей с помощью бодиплетизмографии [65, 72–74] и методом форсированных осцилляций [75] не зависят от инспираторного маневра и усилий пациента, но менее воспроизводимы, требуется также более дорогостоящее оборудование. Тем не менее эти показатели могут использоваться у лиц, не способных выполнить воспроизводимые спирометрические маневры, и предоставить дополнительную информацию о значимой реакции дыхательных путей во время СИПТ, если изменения ОФВ₁ сомнительны [76].

Параметры бронхиальной обструкции измеряются после каждого увеличения воздействия производственного вещества. Если показатель ОФВ₁ снижается на > 10 %_{исх.}, то он измеряется повторно через 10–20 мин перед очередным наращиванием воздействия [77]. При развитии бронхиальной обструкции любой степени в ходе тестирования ОФВ₁ следует мониторировать через каждые 10–15 мин в течение 1-го часа после завершения тестирования и затем через каждые 30–60 мин в течение следующих 6–8 ч. При оценке ОФВ₁ на следующее утро (т. е. через 24 ч после завершения провокационного теста) также выявляются отсроченные реакции [78].

НБГр

Согласно анализу Дельфи, при проведении СИПТ может использоваться любой валидизированный метод выявления НБГр (с метахолином, гистамином, аденозинмонофосфатом или маннитолом) [13, 26]. НБГр должна измеряться по меньшей мере исходно и после СИПТ даже при отсутствии значимых изменений просвета дыхательных путей. Значительное повышение НБГр к гистамину или метахолину после провокационного теста (например, уменьшение ПК₂₀ или дозы, вызвавшей снижение ОФВ₁ на 20 % (ПД₂₀)), более чем в 2–3 раза после провокационного теста по сравнению с исходным показателем [73, 79, 80] означает необходимость продолжения тестирования для исключения ПБА. Среди пациентов ($n = 50$), у которых после 2-часового провокационного воздействия производственных веществ ОФВ₁ значительно не изменился, у 11 (22 %) после провокационного теста отмечено увеличение НБГр; а из всех пациентов с отрицательным результатом у 9 (18 %) при последующем провокационном тестировании развилась астматическая реакция [79, 80].

Воспаление дыхательных путей

Эозинофилия мокроты. Число эозинофилов в мокроте подсчитывается исходно и после СИПТ, если ОФВ₁ не изменился. В недавнем проспективном исследовании показано, что увеличение числа эозинофилов в мокроте является ранним маркером специфической бронхиальной реактивности на производственные вещества, что помогает выделить лиц, у которых после повторных провокационных тестов может развиться астматическая реакция [81]. Увеличение абсолютного числа эозинофилов в мокроте ≥ 3 % по

сравнению с исходным уровнем через 2 ч после тестирования обладает чувствительностью 67 % и специфичностью 97 % для прогнозирования астматической реакции при последующих провокационных тестах [81]. Также описано повышение числа нейтрофилов в мокроте после провокационных тестов [81, 82], особенно после воздействия низкомолекулярных веществ [83, 84]. Однако значение этого явления пока не определено.

Оксид азота выдыхаемого воздуха. Измерение FeNO во время СИПТ может использоваться у пациентов без соответствующих изменений в мокроте [85, 86]. Взгляды на изменения FeNO после СИПТ с производственными веществами неоднозначны [87–95]. Значительное повышение уровня FeNO наблюдалось только через 24 ч после провокационного воздействия, в то время как существенное увеличение эозинофилии мокроты – через 7 ч [92, 96]. Динамика FeNO на фоне провокационного тестирования еще менее показательна, чем динамика эозинофилии мокроты [96].

Другие показатели

Во время СИПТ при подозрении на развитие гиперчувствительного пневмонита также мониторировается температура тела и диффузионная способность легких по монооксиду углерода [97–99].

При подозрении на профессиональный ринит можно оценивать назальную реакцию, при этом не всегда достаточно документирования назальных симптомов; балльная оценка симптомов должна сочетаться с объективными показателями, например значительным нарастанием назальной обструкции и / или подтверждением назального воспаления [100–103].

Интерпретация результатов СИПТ

Бронхиальная обструкция

СИПТ считается положительным при стойком (зарегистрированном при 2 измерениях подряд) снижении ОФВ₁ минимум на 15 %_{исх.} при колебаниях ОФВ₁ < 10 % в течение 6–8-часового наблюдения в контрольный день. Эта пороговая величина выбирается произвольно, и при более рациональном подходе должны учитываться индивидуальные колебания ОФВ₁ при отсутствии специфического воздействия. Такой способ расчета более чувствителен, чем фиксированные пороговые значения [50], но требуются повторные измерения ОФВ₁ в течение по крайней мере 3 дней для адекватной оценки колебаний этого показателя [50, 104–106]. Для интерпретации изменений ПСВ после СИПТ единое мнение отсутствует, но при оценке этого параметра также должна учитываться естественная (при отсутствии воздействий) вариабельность ПСВ у данного пациента; возможно, что вариабельность ПСВ выше таковой ОФВ₁.

Снижение специфической проводимости дыхательных путей > 50 % (0,5 кПа / с) либо повышение специфического бронхиального сопротивления > 100 % (превышающее пороговую величину

2 кПа / с) также обычно расценивается как положительная реакция на аллергены и производственные вещества [65, 107].

НБГр

Если не определен характер изменений $ОФВ_1$, другим подтверждением положительного результата СИПТ будет значительное повышение НБГр, хотя это не всегда наблюдается после астматических реакций на сенсибилизирующее вещество [3]. Продолжаются дискуссии о том, является ли изолированное (т. е. при отсутствии снижения $ОФВ_1 \geq 15\%$) повышение постпровокационной НБГр к гистамину / метахолину (т. е. снижение $ПК_{20}$ или $ПД_{20}$ более чем в 2–3 раза по сравнению с исходными значениями) положительной реакцией на СИПТ. Показано, что такие изменения имеют высокое (> 90 %) положительное прогностическое значение для развития астматической реакции при последующих контактах с сенсибилизирующим веществом, и для исключения ПБА при этом требуются дополнительные провокационные тесты [79, 80].

Воспаление дыхательных путей

При неопределенных изменениях $ОФВ_1$ положительный результат СИПТ подтверждается:

- увеличением эозинофилии мокроты после провокационного тестирования > 3 % по сравнению с исходным уровнем;
- повышением FeNO в течение 24 ч после провокационного тестирования. Для повышения FeNO предложены следующие пороговые значения: > 30–40 % по сравнению с допровокационной величиной [94, 95]; > 20 % – при исходном уровне > 50 ppb или на > 10 % – при исходном уровне < 50 ppb [108].

Остается неясным, можно ли считать значительное повышение воспалительных маркеров положительной реакцией на СИПТ при отсутствии достоверных изменений просвета дыхательных путей; тем не менее при отсутствии изменений воспалительных маркеров не подтверждается отрицательный результат СИПТ.

Увеличение эозинофилии мокроты при отсутствии изменений $ОФВ_1$ и НБГр после СИПТ может служить основанием диагноза профессионального эозинофильного бронхита [109–115].

Другие показатели

Повышение температуры тела > 0,5 °С во время СИПТ имеет 100%-ную чувствительность и 82%-ную специфичность для диагноза гиперчувствительного пневмонита [98]. Предлагаются критерии подтверждения этого диагноза, основанные на сочетании клинических и физиологических показателей [97, 99].

Типы астматической реакции

СИПТ с производственными веществами могут вызывать типичные или атипичные астматические реакции [5, 58]. Изолированные поздние реакции и атипичные реакции возникают чаще во время

СИПТ с низкомолекулярными веществами [58, 116, 117]. Изолированные ранние реакции чаще регистрируются у женщин, курильщиков и пациентов с более высоким $ОФВ_1$ (%_{долж.}) и с более низким уровнем НБГр, а также при длительном "стаже" БА [117].

Типичные реакции:

- немедленная / ранняя реакция: начало во время воздействия или через несколько минут после его окончания и прекращение через 1–2 ч;
- поздние реакции: начало через > 2 ч после воздействия;
- двойные / бифазные реакции: сочетание немедленной и поздней реакций.

Атипичные реакции:

- пролонгированная немедленная реакция, которая аналогична немедленной, но с более медленным стиханием в течение нескольких часов;
- прогрессирующие реакции: начинаются в течение нескольких минут после окончания воздействия и характеризуются прогрессирующим снижением $ОФВ_1$ в течение последующих часов. При этом требуется повторное назначение ингаляционных бронходилататоров и нередко пероральных кортикостероидов;
- "прямоугольные" реакции: аналогичны двойным реакциям, но отсутствует бессимптомный промежуток между немедленной и поздней фазами.

Недостатки СИПТ

Ложноотрицательные результаты

Ложноотрицательные результаты СИПТ регистрируются в случае проведения теста не с тем веществом, которое вызывает БА на рабочем месте у данного пациента или при неадекватных дозе / химическом состоянии соответствующего вещества (размер частиц, температура и т. д.). Эти погрешности могут быть сведены к минимуму благодаря тщательному сбору профессионального анамнеза и подробной информации о веществах, с которыми больной прямо или опосредованно контактирует на рабочем месте. Анамнез может быть дополнен анализом, проведенным на рабочем месте промышленными гигиенистами.

Ложноотрицательные результаты также возможны, если СБГр к конкретному веществу снижена за счет длительного отсутствия контакта с этим веществом. Динамика СБГр после прекращения контакта с сенсибилизирующим веществом была прослежена в нескольких исследованиях [118–123]. *C. Lemièrè et al.* [122] обнаружено, что только у 7 % лиц утрачивается СБГр к этиотропному веществу после устранения контакта с ним, хотя длительность провокационного воздействия, необходимая для получения положительного СИПТ, значительно возрастает (в среднем в 3,4 раза). В большинстве исследований (за исключением [118]) показано, что взаимосвязь между изменениями неспецифической и СБГр на про-

изводственные вещества отсутствует [119, 121–123]. Это означает, что частота ложноотрицательных результатов СИПТ, обусловленных снижением специфической бронхиальной реактивности на производственные вещества, значительно уменьшается при:

- достаточной продолжительности провокационного воздействия [49];
- измерении уровня НБГр [79] и / или эозинофилии мокроты после СИПТ, не вызвавших значительного снижения ОФВ₁ [81].

Существенное изменение этих показателей после провокационного теста означает необходимость дальнейшего тестирования, прежде чем диагноз ПБА будет исключен.

В случае если СИПТ в лабораторных условиях отрицательный, несмотря на продолжительное воздействие и использование чувствительных показателей бронхиальной реакции, но имеются весомые клинические подозрения на ПБА, следует мониторировать ПСВ или ОФВ₁ на рабочем месте.

Ложноположительные результаты

Ложноположительные реакции могут возникать за счет неспецифической ирритативной бронхоконстрикции, которая не соответствует диагнозу ПБА, обусловленной СБГр на производственное вещество [1–3, 124]. Немедленная бронхиальная реакция на ирританты трудноотличима от астматической реакции на сенсибилизирующее вещество. Частота таких ложноположительных результатов СИПТ снижается при учете следующих факторов:

- при предварительном исследовании с контрольным веществом высока вероятность развития неспецифической реакции на воздействие производственного вещества;
- при использовании концентрации ниже допустимых пределов производственного воздействия предотвращается развитие неспецифических реакций.

В большинстве контролируемых исследований с участием больных БА добровольцев не удавалось получить физиологически адекватный эффект от воздействия ирритантных веществ в разрешенных концентрациях [125–130], хотя у некоторых пациентов развивались минимальные изменения просвета дыхательных путей [126, 127]. Некоторые ирританты, например диоксид серы [131] и хлор [132, 133], могут вызвать преходящее снижение легочной функции у больных БА. Однако при уровне воздействия ниже допустимых пределов производственного воздействия требуется мониторирование концентраций широкого спектра веществ во время СИПТ, что в принципе невозможно. Для снижения частоты неспецифических реакций теоретически можно использовать приборы, с помощью которых непрерывно измеряется концентрация и регулируется воздействие во время тестирования [29–32].

Побочные эффекты

Гиперергический астматический ответ. По опыту специализированных центров показано, что при прове-

дении СИПТ риск тяжелых астматических реакций минимален благодаря строгому соблюдению требований безопасности, учету факторов риска и постепенному наращиванию интенсивности воздействия производственных веществ, а также тщательному мониторингованию реакции бронхиального дерева [19]. В недавнем обзоре 335 положительных СИПТ, выполненных в одном и том же центре с использованием практических методов провокационного воздействия, показано, что немедленная ингаляция короткодействующих бронходилататоров требовалась при выполнении 12 % тестов, тогда как только в 3 % (95%-ный доверительный интервал – 1–5 %) случаев развивались астматические реакции, потребовавшие назначения пероральных или внутривенных стероидов [57]. В многофакторном анализе показано, что риск среднетяжелых и тяжелых реакций повышается при использовании низкомолекулярных провоцирующих веществ и у больных, использовавших иГКС. Примечательно, что при исходном уровне НБГр и частоте тяжелых обострений на рабочем месте не прогнозируется развитие тяжелых астматических реакций во время СИПТ.

Обострения БА. СИПТ могут вызывать обострения БА с ночными симптомами [134], хотя в клинической практике такое случается редко. При развитии выраженных поздних астматических реакций рекомендуется назначение иГКС (или увеличение их дозы) на короткий период (4–6 дней) для уменьшения сопутствующих воспаления и НБГр [33], хотя в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу такого подхода.

Лихорадка и системные проявления. Лихорадка и системные гриппоподобные проявления могут возникать у 5 % пациентов с положительным СИПТ [135]. Лихорадка, вероятно, возникает чаще у пациентов с поздними или атипичными реакциями и при использовании низкомолекулярных провоцирующих веществ, например диизоцианатов и металлов.

Кожные и анафилактические реакции. Во время СИПТ иногда развиваются кожные и анафилактические реакции [136–140]. Следует уменьшить, насколько возможно, кожный контакт с провоцирующим производственным веществом во время СИПТ за счет использования защитной одежды или системы ингаляционной доставки вещества с закрытым контуром. В обзоре 335 положительных СИПТ уртикарные реакции зарегистрированы у 1,5 % пациентов (неопубликованные данные): уртикарные высыпания локализовались у 4 больных на лице и только у 1 пациента были генерализованными, сопровождались гипотензией (после использования фталевого ангидрида) и разрешились после подкожного введения адреналина.

Стоимость процедуры

Опубликовано немного данных об относительной стоимости / эффективности различных диагностических процедур для диагностики ПБА. При использовании канадских и американских цен *W.A. Kennedy et al.* [141] установлено, что СИПТ, которые считаются

"золотым стандартом" диагностики ПБА с предполагаемой 100%-ной точностью, являются наиболее дорогостоящей процедурой, хотя и позволяют диагностировать ПБА на 28 % больше, чем цитологический анализ мокроты, собранной в рабочие и выходные дни, и на 49 % больше, чем мониторингирование ПСВ. Никогда не оценивались экономические затраты, связанные с неправильной постановкой диагноза ПБА, но предполагается, что они превосходят стоимость СИПТ.

Направления будущих исследований

Специалистами Рабочей группы установлено, что крупные исследования требуются в отношении методов, разделяющих бронхиальную реакцию на ирританты и сенсibiliзирующие вещества.

Заключение

СИПТ считаются "золотым стандартом" диагностики ПБА, однако недостаточно используются и далеко не везде доступны. Основной целью данного документа является улучшение диагностики ПБА в Европе и разработка руководства для врачей, развивающих СИПТ в новых центрах. В руководстве представлены основные положения о проведении и интерпретации СИПТ и минимальные требования безопасности и надежности такого тестирования.

Литература / References

- Nicholson P.J., Cullinan P., Taylor A.J. et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 290–299.
- Tarlo S.M., Balmes J., Balkissoon R. et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus statement. *Chest.* 2008; 134 (Suppl. 3): 1S–41S.
- Malo J.L., Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011; 31: 645–662.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 529–545.
- Pepys J., Hutchcroft B.J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 112: 829–859.
- Banks D.E., Tarlo S.M., Masri F. et al. Bronchoprovocation tests in the diagnosis of isocyanate-induced asthma. *Chest.* 1996; 109: 1370–1379.
- Vandenplas O., Malo J.L. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2612–2629.
- Tarlo S.M. Laboratory challenge testing for occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 692–694.
- Banks D.E. Use of the specific challenge in the diagnosis of occupational asthma: a "gold standard" test or a test not used in current practice of occupational asthma? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3: 101–107.
- Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P. et al. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 280–305.
- Vandenplas O., Cartier A., Malo J.L. Occupational challenge tests. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al., eds. *Asthma in the Workplace*. New York: Taylor and Francis; 2006: 227–252.
- Cartier A., Bernstein I.L., Burge P.S. et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 823–829.
- Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 53–83.
- Beach J., Russell K., Blitz S. et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest.* 2007; 131: 569–578.
- Ortega H.G., Weissman D.N., Carter D.L. et al. Use of specific inhalation challenge in the evaluation of workers at risk for occupational asthma: a survey of pulmonary, allergy, and occupational medicine residency training programs in the United States and Canada. *Chest.* 2002; 121: 1323–1328.
- Barber C.M., Naylor S., Bradshaw L.M. et al. Approaches to the diagnosis and management of occupational asthma amongst UK respiratory physicians. *Respir. Med.* 2007; 101: 1903–1908.
- Santos M.S., Jung H., Peyrovi J. et al. Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest.* 2007; 131: 1768–1775.
- Barber C.M., Naylor S., Bradshaw L. et al. Facilities for investigating occupational asthma in UK non-specialist respiratory departments. *Occup. Med. (Lond.)* 2008; 58: 71–73.
- Suojalehto H., Cullinan P. Specific inhalation challenge tests for occupational asthma in Europe: a survey. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (132): 266–270. DOI: 10.1183/09059180.00000414.
- Balmes J., Becklake M., Blanc P. et al. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 787–797.
- Toren K., Blanc P.D. Asthma caused by occupational exposures is common – a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 7.
- Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. et al. An official American Thoracic Society statement: workexacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 368–378.
- Tarlo S.M., Leung K., Broder I. et al. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest.* 2000; 118: 1309–1314.
- Vandenplas O., Toren K., Blanc P.D. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 689–697.
- Vandenplas O., Dressel H., Nowak D. et al. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 97–104.
- Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
- Simons F.E., Arduso L.R., Bilo M.B. et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12: 389–399.
- Cloutier Y., Malo J.L. Update on an exposure system for particles in the diagnosis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 887–890.

30. Vandenplas O., Malo J.L., Cartier A. et al. Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 582–587.
31. Fabries J.F., Choudat D., Wrobel R. et al. Computerized equipment for the delivery of inhaled doses of solid particles in specific bronchial challenge. *J. Aerosol. Med.* 2000; 13: 1–10.
32. Caron S., Boileau J.C., Malo J.L. et al. New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents. *Respir. Res.* 2010; 11: 72.
33. Melillo G., Bonini S., Cocco G. et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy.* 1997; 52: 1–35.
34. Pepys J., Davies R.J., Breslin A.B. et al. The effects of inhaled beclomethasone dipropionate (Becotide) and sodium cromoglycate on asthmatic reactions to provocation tests. *Clin. Allergy.* 1974; 4: 13–24.
35. Martin G.L., Atkins P.C., Dunsky E.H. et al. Effects of theophylline, terbutaline, and prednisone on antigen-induced bronchospasm and mediator release. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 204–212.
36. Burge P.S., Efthimiou J., Turner-Warwick M. et al. Double-blind trials of inhaled beclomethasone dipropionate and flucortin butyl ester in allergen-induced immediate and late asthmatic reactions. *Clin. Allergy.* 1982; 12: 523–531.
37. Fabbri L.M., Chiesura-Corona P., Dal Vecchio L. et al. Prednisone inhibits late asthmatic reactions and the associated increase in airway responsiveness induced by toluene-diisocyanate in sensitized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 1010–1014.
38. Boschetto P., Fabbri L.M., Zocca E. et al. Prednisone inhibits late asthmatic reactions and airway inflammation induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 261–267.
39. Cockcroft D.W., Murdock K.Y. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 734–740.
40. Mapp C., Boschetto P., dal Vecchio L. et al. Protective effect of antiasthma drugs on late asthmatic reactions and increased airway responsiveness induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1403–1407.
41. De Marzo N., Fabbri L.M., Crescioli S. et al. Dose-dependent inhibitory effect of inhaled beclomethasone on late asthmatic reactions and increased responsiveness to methacholine induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Pulm. Pharmacol.* 1988; 1: 15–20.
42. Cockcroft D.W., McParland C.P., O'Byrne P.M. et al. Beclomethasone given after the early asthmatic response inhibits the late response and the increased methacholine responsiveness and cromolyn does not. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 1163–1168.
43. Paggiaro P.L., Dente F.L., Morelli M.C. et al. Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1447–1451.
44. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M. et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1267–1271.
45. Wood L.J., Sehmi R., Gauvreau G.M. et al. An inhaled corticosteroid, budesonide, reduces baseline but not allergen-induced increases in bone marrow inflammatory cell progenitors in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1457–1463.
46. Kelly E.A., Busse W.W., Jarjour N.N. Inhaled budesonide decreases airway inflammatory response to allergen. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 883–890.
47. Inman M.D., Watson R.M., Rerecich T. et al. Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 569–574.
48. Subbarao P., Dorman S.C., Rerecich T. et al. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 745–750.
49. D'Alpaos V., Vandenplas O., Evrard G. et al. Inhalation challenges with occupational agents: threshold duration of exposure. *Respir. Med.* 2013; 107: 739–744.
50. Stenton S.C., Avery A.J., Walters E.H. et al. Statistical approaches to the identification of late asthmatic reactions. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 806–812.
51. Cockcroft D.W. Bronchial inhalation tests. II. Measurement of allergic (and occupational) bronchial responsiveness. *Ann. Allergy.* 1987; 59: 89–98.
52. Vandenplas O., Cartier A., Lesage J. et al. Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of toluene diisocyanate (TDI). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 1183–1188.
53. Vandenplas O., Cartier A., Lesage J. et al. Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 850–861.
54. Lemière C., Desjardins A., Cloutier Y. et al. Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 861–865.
55. Tatham A.S., Shewry P.R. Allergens to wheat and related cereals. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38: 1712–1726.
56. van Kampen V., Merget R., Rabstein S. et al. Comparison of wheat and rye flour solutions for skin prick testing: a multi-centre study (Stad. 1). *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 1896–1902.
57. Vandenplas O., D'Alpaos V., Evrard G. et al. Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents. *Chest.* 2013; 143: 1261–1268.
58. Perrin B., Cartier A., Ghezzi H. et al. Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 630–639.
59. Vandenplas O., Cartier A., Ghezzi H. et al. Response to isocyanates: effect of concentration, duration of exposure, and dose. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1287–1290.
60. Nguyen B., Weytjens K., Cloutier Y. et al. Determinants of the bronchial response to high molecular weight occupational agents in a dry aerosol form. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 885–888.
61. Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Kirby J. et al. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 264–267.
62. Cockcroft D.W., Davis B.E., Boulet L.P. et al. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy.* 2005; 60: 56–59.
63. Barnig C., Purohit A., Casset A. et al. Nonallergic airway hyperresponsiveness and allergen-specific IgE levels are the main determinants of the early and late asthmatic response to allergen. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2013; 23: 267–274.
64. Quirce S., Fernandez-Nieto M., Escudero C. et al. Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly

- dependent on specific skin sensitivity. *Allergy*. 2006; 61: 1202–1208.
65. Cockcroft D.W., Berscheid B.A. Measurement of responsiveness to inhaled histamine: comparison of FEV₁ and SGaw. *Ann. Allergy*. 1983; 51: 374–377.
 66. Vandenplas O., Caroyer J.M., Canghai F.B. et al. Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus ruber*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1241–1242.
 67. Vandenplas O., D'Alpaos V., Cesar M. et al. Occupational asthma caused by linseed oilcake. *Allergy*. 2008; 63: 1250–1251.
 68. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
 69. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
 70. Weytjens K., Malo J.L., Cartier A. et al. Comparison of peak expiratory flows and FEV₁ in assessing immediate asthmatic reactions due to occupational agents. *Allergy*. 1999; 54: 621–625.
 71. Moore V.C., Parsons N.R., Jaakkola M.S. et al. Serial lung function variability using four portable logging meters. *J. Asthma*. 2009; 46: 961–966.
 72. Fish J.E., Kelly J.F. Measurements of responsiveness in bronchoprovocation testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 64: 592–596.
 73. Dehaut P., Rachiele A., Martin R.R. et al. Histamine dose-response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. *Thorax*. 1983; 38: 516–522.
 74. Frolund L., Madsen F., Svendsen U.G. et al. Reproducibility of responsiveness to a standardized bronchial allergen provocation-Rt compared to FEV₁ as measurement of response to provocation. *Clin. Allergy*. 1987; 17: 217–228.
 75. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 1026–1041.
 76. Larbanois A., Delwiche J.P., Jamart J. et al. Comparison of FEV₁ and specific airway conductance in assessing airway response to occupational agents. *Allergy*. 2003; 58: 1256–1260.
 77. Malo J., Ghezze H., L'Archeveque J. Distinct temporal patterns of immediate asthmatic reactions due to high- and low-molecular-weight agents. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42: 1021–1027.
 78. Malo J.L. "Daily pattern" of an asthmatic reaction due to isocyanates. *Allergy*. 2004; 59: 234–235.
 79. Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J. et al. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax*. 1996; 51: 472–478.
 80. Sastre J., Fernandez-Nieto M., Novalbos A. et al. Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest*. 2003; 123: 1276–1279.
 81. Vandenplas O., D'Alpaos V., Heymans J. et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy*. 2009; 64: 754–761.
 82. Leigh R., Hargreave F.E. Occupational neutrophilic asthma. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 194–196.
 83. Lemièrre C., Romeo P., Chaboillez S. et al. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 641–646.
 84. Pala G., Pignatti P., Moscato G. Occupational exposure to toluene diisocyanate and neutrophilic bronchitis without asthma. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2011; 49: 506–507.
 85. Quirce S., Lemiere C., de Blay F. et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy*. 2010; 65: 445–459.
 86. Pala G., Pignatti P., Moscato G. The use of fractional exhaled nitric oxide in investigation of work-related cough in a hairdresser. *Am. J. Ind. Med.* 2011; 54: 565–568.
 87. Obata H., Dittrick M., Chan H. et al. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 489–495.
 88. Piipari R., Piirila P., Keskinen H. et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1532–1537.
 89. Baur X., Barbinova L. Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 309–316.
 90. Barbinova L., Baur X. Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth*. 2006: 1–9.
 91. Swierczynska-Machura D., Krakowiak A., Wiszniewska M. et al. Exhaled nitric oxide levels after specific inhalatory challenge test in subjects with diagnosed occupational asthma. *Int. J. Occup. Med. Environ. Hlth*. 2008; 21: 219–225.
 92. Ferrazzoni S., Scarpa M.C., Guarnieri G. et al. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest*. 2009; 136: 155–162.
 93. Pedrosa M., Barranco P., Lopez-Carrasco V. et al. Changes in exhaled nitric oxide levels after bronchial allergen challenge. *Lung*. 2012; 190: 209–214.
 94. Sastre J., Costa C., del García Potro M. et al. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2013; 23: 421–427.
 95. Walters G.I., Moore V., Mc Grath E.E., Burge S. Fractional exhaled nitric oxide in the interpretation of specific inhalational challenge tests for occupational asthma. *Lung*. 2014; 192 (1): 119–124. DOI: 10.1007/s00408-013-9531-z.
 96. Lemiere C., D'Alpaos V., Chaboillez S. et al. Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest*. 2010; 137: 617–622.
 97. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A. et al. Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax*. 1980; 35: 415–427.
 98. Ramirez-Venegas A., Sansores R.H., Perez-Padilla R. et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 862–869.
 99. Morell F., Roger A., Reyes L. et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine*. 2008; 87: 110–130.
 100. Castano R., Theriault G., Gautrin D. et al. Reproducibility of acoustic rhinometry in the investigation of occupational rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21: 474–477.
 101. Moscato G., Vandenplas O., Gerth Van Wijk R. et al. Occupational rhinitis. *Allergy*. 2008; 63: 969–980.
 102. Pignatti P., Pala G., Pisati M. et al. Nasal blown secretion evaluation in specific occupational nasal challenges. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth*. 2009; 83: 217–223.
 103. Moscato G., Pala G., Perfetti L. et al. Clinical and inflammatory features of occupational asthma caused by persulphate salts in comparison with asthma associated with occupational rhinitis. *Allergy*. 2010; 65: 784–790.
 104. Moore V.C., Jaakkola M.S., Burge C.B. et al. A new diagnostic score for occupational asthma: the area between the curves (ABC score) of peak expiratory flow on days at and away from work. *Chest*. 2009; 135: 307–314.
 105. Burge C.B., Moore V.C., Pantin C.F. et al. Diagnosis of occupational asthma from time point differences in serial PEF measurements. *Thorax*. 2009; 64: 1032–1036.

106. Anees W., Blainey D., Moore V.C. et al. Differentiating occupational asthmatics from non-occupational asthmatics and irritant-exposed workers. *Occup. Med.* (Lond.). 2011; 61: 190–195.
107. Baur X., Huber H., Degens P.O. et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am. J. Ind. Med.* 1998; 33: 114–122.
108. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 602–615.
109. Barranco P., Fernandez-Nieto M., del Pozo V. et al. Nonasthmatic eosinophilic bronchitis in a baker caused by fungal alpha-amylase and wheat flour. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18: 494–495.
110. Di Stefano F., Di Giampaolo L., Verna N. et al. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax.* 2007; 62: 368–370.
111. Yacoub M.R., Malo J.L., Labrecque M. et al. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy.* 2005; 60: 1542–1544.
112. Krakowiak A.M., Dudek W., Ruta U. et al. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup. Med.* (Lond.). 2005; 55: 396–368.
113. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 4: 87–91.
114. Quirce S., Fernandez-Nieto M., de Miguel J. et al. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 143.
115. Ogawa H., Fujimura M., Heki U. et al. Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough due to buccilamine. *Respir. Med.* 1995; 89: 219–221.
116. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archevêque J. et al. Late asthmatic reactions to occupational sensitizing agents: frequency of changes in nonspecific bronchial responsiveness and of response to inhaled b2-adrenergic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 834–842.
117. Dufour M.H., Lemiere C., Prince P. et al. Comparative airway response to high- versus low-molecular weight agents in occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 734–739.
118. Mapp C.E., Corona P.C., De Marzo N. et al. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1326–1329.
119. Paggiaro P.L., Vagaggini B., Dente F.L. et al. Bronchial hyperresponsiveness and toluene diisocyanate. Long-term change in sensitized asthmatic subjects. *Chest.* 1993; 103: 1123–1128.
120. Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F. et al. Rechallenge subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 2007; 80: 298–305.
121. Merget R., Reineke M., Rueckmann A. et al. Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma caused by platinum salts after allergen avoidance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1146–1149.
122. Lemièrre C., Cartier A., Dolovich J. et al. Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 329–333.
123. Lemièrre C., Cartier A., Malo J.L. et al. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 976–980.
124. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al. Definition and classification of asthma in the workplace. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al., eds. *Asthma in the Workplace*. New York: *Marcel Dekker Inc.*; 2006; 1–8.
125. Harving H., Korsgaard J., Dahl R. et al. Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *Br. Med. J.* 1986; 293: 310.
126. Green D.J., Sauder L.R., Kulle T.J. et al. Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1261–1266.
127. De Luca S., Caire N., Cloutier Y. et al. Acute exposure to sawdust does not alter airway calibre and responsiveness to histamine in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 540–546.
128. Harving H., Dahl R., Molhave L. Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 751–754.
129. Beach J.R., Raven J., Ingram C. et al. The effects on asthmatics of exposure to a conventional water-based and a volatile organic compound-free paint. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 563–566.
130. Vandenplas O., Delwiche J.P., Staquet P. et al. Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1144–1150.
131. Trenga C.A., Koenig J.Q., Williams P.V. Sulphur dioxide sensitivity and plasma antioxidants in adult subjects with asthma. *Occup. Environ. Med.* 1999; 56: 544–547.
132. D'Alessandro A., Kuschner W., Wong H. et al. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with non-specific airway hyperreactivity. *Chest.* 1996; 109: 331–337.
133. Sastre J., Madero M.F., Fernandez-Nieto M. et al. Airway response to chlorine inhalation (bleach) among cleaning workers with and without bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Ind. Med.* 2011; 54: 293–299.
134. Cockcroft D.W., Hoepfner V.H., Werner G.D. Recurrent nocturnal asthma after bronchoprovocation with Western Red Cedar sawdust: association with acute increase in non-allergic bronchial responsiveness. *Clin. Allergy.* 1984; 14: 61–68.
135. Lemiere C., Gautrin D., Trudeau C. et al. Fever and leukocytosis accompanying asthmatic reactions due to occupational agents: frequency and associated factors. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 517–523.
136. Kaplan I., Zeligman I. Urticaria and asthma from acetylene welding. *Arch. Dermatol.* 1963; 88: 188–189.
137. Moller D.R., Brooks S.M., Bernstein D.I. et al. Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 451–456.
138. Romano C., Sulotto F., Pavan I. et al. A new case of occupational asthma from reactive dyes with severe anaphylactic response to the specific challenge. *Am. J. Ind. Med.* 1992; 21: 209–216.
139. Hannu T., Alanko K., Keskinen H. Anaphylaxis and allergic contact urticaria from occupational airborne exposure to HBTU. *Occup. Med.* (Lond.). 2006; 56: 430–433.
140. Krecisz B., Kiec-Swierczynska M., Krawczyk P. et al. Cobalt-induced anaphylaxis, contact urticaria, and delayed allergy in a ceramics decorator. *Contact. Dermatitis.* 2009; 60: 173–174.
141. Kennedy W.A., Girard F., Chaboillez S. et al. Cost-effectiveness of various diagnostic approaches for occupational asthma. *Can. Respir. J.* 2007; 14: 276–280.

- М-холинолитик с 24 – часовым эффектом
- Быстрое начало действия

Каждый вдох – борьба для пациентов с ХОБЛ

ПОМОГИ ВЕРНУТЬ ДЫХАНИЕ



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®/SEEBRI® BREEZHALER®

Лекарственная форма. Гликопиррония бромид, капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг.

Показания. Поддерживающая терапия нарушенной бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Противопоказания.

➤ Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. ➤ Возраст до 18 лет. ➤ Одновременный прием с ингаляционными лекарственными средствами, содержащими другие м-холиноблокаторы. ➤ Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Способ применения и дозы.

Только для ингаляционного применения! Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций Бризхалер®, который входит в комплект упаковки. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска приема препарата, дозу следует принять как можно раньше. Следует проинструктировать о недопустимости применения более чем одной дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата Сибри® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании ингалятора. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. ➤ Режим дозирования у особых групп пациентов. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Сибри® Бризхалер® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²),

в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

➤ С осторожностью. Сибри® Бризхалер® не рекомендован для купирования острых эпизодов бронхоспазма. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции, препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. ➤ Парадоксальный бронхоспазм. Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибри® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибри® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. ➤ М-холиноблокирующий эффект. Как и другие м-холиноблокирующие лекарственные средства препарат Сибри® Бризхалер® должен с осторожностью применяться у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. ➤ Нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, препарат Сибри® Бризхалер® должен применяться только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

➤ Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат Сибри® Бризхалер® может применяться во время беременности только в случае, если предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода. ➤ Применение препарата Сибри® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только в случае, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.

Одновременное применение гликопиррония бромид и ингаляционного индотерола, агониста бета2-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов. Исследования *in vitro* показали, что препарат Сибри® Бризхалер® вероятно не влияет на метаболизм других лекарственных средств. Ингибирование

или индукция метаболизма гликопиррония бромид не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата. ➤ Побочные эффекты. Часто (1-10%): сухость слизистой оболочки полости рта, бессонница, гастроэнтерит, головная боль, инфекция мочевыводящих путей. Нечасто (0.1-1%): диспепсия, зубной карие, боль в конечностях, боль скелетной мускулатуры грудной клетки, кожная сыпь, усталость, астения, застойные явления в легких, продуктивный кашель, раздражение глотки, носовое кровотечение, ринит, дисит, гипергликемия, диурез, задержка мочи, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, гипестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек. ➤ В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибри® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит (9,0% против 5,6%), рвота (1,3% против 0,7%), мышечная боль (1,1% против 0,7%), боль в области шеи (1,3% против 0,7%), сахарный диабет (0,8% против 0%). ➤ Особые группы пациентов. У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибри® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо (3,0% против 1,5% и 2,3% против 0% соответственно).

Форма выпуска. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг. ➤ По 6 капсул в блистер ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению и устройством для ингаляций (Бризхалер®) в картонную пачку. ➤ Мультипачка. 3 пачки по 5 блистеров вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер®), 4 пачки по 5 блистеров вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер®) или 25 пачек по 1 блистеру в вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер®).

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария. Рег. Уд. ЛП-002244 от 23.09.13

D'Urzo et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial Respiratory Research 2011, 12:156
D'Urzo et al. Once-daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies Curr Med Res Opin. 2013 Oct 24 [Epub ahead of print]
Kerwin et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012; 40: 1106-1114



ООО «Новartis Фарма»: 125315, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3. Тел.: +7 (495) 967 1270; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

Один раз в сутки
сибри®
бризхалер
гликопиррония бромид