

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

39
2013*пульмонология и
оториноларингология № 3*

Обзор

Применение назальных деконгестантов
у детей

Клиническая эффективность

Ингаляционные глюкокортикостероиды
в комбинации с бета-2-агонистами
длительного действия в лечении
бронхиальной астмы

Лекции для врачей

Классификация современных ингаляционных
устройств

Способы диагностики экзогенных
аллергических альвеолитов

Медицинский форум

Современная фитотерапия риносинусита
в практике оториноларинголога



ДАКСАС®

рофлумиласт

**ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО
ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВОСПАЛЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЯХ ПРИ ХОБЛ**

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ ХОБЛ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТЫМИ
ОБОСТРЕНИЯМИ
В АНАМНЕЗЕ**

- ▶ **Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4**
- ▶ **Снижает частоту обострений¹**
- ▶ **Улучшает функцию легких²**
- ▶ **Только 1 таблетка в день**

**Первый
в новом
классе**



ДАКСАС®

рофлумиласт

Действуя глубже – достигает больше

¹ Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A4435.

² Fabbri L.M., Calverley P.M.A., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Lancet 2009; 374:695-703

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. Показания к применению: в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. Противопоказания: повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. С осторожностью: психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксаминном или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. Побочные эффекты: диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. Способ применения и дозы: препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: март 2013.

Реклама

Эффективная
фармакотерапия. 39/2013.
Пульмонология
и оториноларингология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Пульмонология и оториноларингология»:

А.А. ВИЗЕЛЬ

В.В. ВИШНЯКОВ

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Н.М. НЕНАШЕВА

М.А. ПАНЯКИНА

Е.В. ПЕРЕДКОВА

В.И. ПОПАДЮК

Е.Ю. РАДЦИГ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Менеджер направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А. КАРПЕНКО (pulumed@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их

фрагментов возможно только с письменного

разрешения редакции журнала. Мнение редакции

может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eflj.ru.

Содержание

Обзор

- И.А. ДРОНОВ, А.Б. МАЛАХОВ
Возможности повышения эффективности и безопасности
применения назальных деконгестантов у детей 4

Клиническая эффективность

- А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ
Рофлумиласт: истина рождается в споре 10
- Н.М. НЕНАШЕВА
Особенности нового ингаляционного комбинированного
препарата мометазона фуруат/формотерол для лечения бронхиальной астмы 16

Лекции для врачей

- Е.П. ТЕРЕХОВА
Современные ингаляционные устройства, применяемые
в лечении бронхиальной астмы 24
- Е.П. ТЕРЕХОВА
Экзогенные аллергические альвеолиты: современные подходы
к диагностике и терапии 40

Медицинский форум

- X Конгресс Российского общества ринологов*
Сателлитный симпозиум компании «Бионорика СЕ»
Современная фитотерапия риносинусита
в практике оториноларинголога 56

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.A. VIZEL,

V.V. VISHNYAKOV,

N.P. KNYAZHESKAYA,

N.M. NENASHEVA,

M.A. PANYAKINA,

Ye.V. PEREDKOVA,

V.I. POPADYUK,

Ye.Yu. RADTSIG

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

A. KARPENKO,

pulmomed@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Review

- I.A. DRONOV, A.B. MALAKHOV
Opportunities of improving the efficacy and safety of use
of nasal decongestants in children 4

Clinical efficacy

- A.A. VIZEL, I.Yu. VIZEL
Roflumilast: truth is sprout in discussion 10
- N.M. NENASHEVA
The role of the new inhaled mometasone furoate/formoterol combination
in the treatment of asthma 16

Clinical lectures

- Ye.P. TEREKHOVA
Modern inhaler devices for asthma patients 24
- Ye.P. TEREKHOVA
Extrinsic allergic alveolitis: current approaches to diagnosis and therapy 40

Medical forum

- X Congress of the Russian Rhinologic Society
Satellite Symposium by sponsored 'Bionorica CE'*
- Modern phytotherapy for ENT specialist 56



XII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

24–26 октября 2013 года

Организаторы конгресса:

- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- МОСКОВСКИЙ НИИ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ
- РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
- РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
- НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
- НИ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
- ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ «ЗАЩИТА»
- НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
- ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
- НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
- ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
- СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

Включенные мероприятия:

Сателлитные конгрессы:

- VIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
- VI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ
- МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА по детской нефрологии под эгидой IPNA и ESPN

Всероссийские конференции:

- XI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста»
- V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста»
- II ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
- IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»
- IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
- IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Стоматологическое здоровье ребенка»
- КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
- XII ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

Информация о конгрессе, регистрация и прием тезисов – на сайте конгресса www.congress2013.pedklin.ru

Адрес оргкомитета:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, оргкомитет конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

Контактные телефоны:

тел./факс: (495) 484-58-02 (секретариат оргкомитета);
тел.: +7 (499) 487-05-69; факс: (495) 484-58-02; моб.: +7 (926) 525-16-83.
E-mail: congress@pedklin.ru

г. Москва, проспект Мира, д. 150 (Гостиничный комплекс «Космос»)

Вход для всех желающих свободный

Возможности повышения эффективности и безопасности применения назальных деконгестантов у детей

И.А. Дронов, А.Б. Малахов

Адрес для переписки: Иван Анатольевич Дронов, dronow@mma.ru

На сегодняшний день в научной литературе представлено множество клинических исследований, доказывающих терапевтический эффект топического деконгестанта ксилометазолина. Исследований с участием детей немного, но результаты демонстрируют высокую эффективность препарата. Особый интерес вызывает препарат на основе ксилометазолина Тизин Ксило Био, который не только лишен консервантов, но и содержит в качестве вспомогательного компонента гиалуроновую кислоту, оказывающую благоприятное воздействие на слизистую оболочку полости носа.

Ключевые слова: ринит, назальные деконгестанты, ксилометазолин, гиалуроновая кислота

Введение

Назальные деконгестанты – группа лекарственных средств, используемых для купирования ринореи, заложенности носа и улучшения носового дыхания при рините, а также в ряде других клинических ситуаций. Механизм действия назальных деконгестантов связан со стимуляцией альфа-адренорецепторов, что способствует сужению сосудов слизистой оболочки носа, устранению отека и гиперемии. Поскольку отек и гиперемия – универсальные симптомы воспаления, данные препараты эффективны при рините различной этиологии – вирусном, бактериальном, аллергическом. Быстрое и эффективное устранение симптомов ри-

нита обуславливает популярность назальных деконгестантов [1–4]. Они классифицируются по следующим критериям [2, 3]:

- способ применения – системные и местные (топические) препараты;
- химическая структура – производные имидазолина, бензолметанола;
- аффинность к адренорецепторам – альфа-1-адреномиметики, альфа-2-адреномиметики, альфа/бета-адреномиметики;
- длительность действия – ультракороткого действия (до 2 часов), короткого (4–6 часов), средней продолжительности (6–8 часов) и длительного действия (более 8 часов).

В настоящее время в педиатрической практике используются, как правило, топические препараты из группы назальных деконгестантов [3]. Преимуществами местного применения препаратов являются [4]:

- непосредственное воздействие активного вещества на слизистую оболочку носа;
- возможность создавать высокую локальную концентрацию при использовании в низкой дозе;
- минимальное системное действие;
- простота введения.

Накопленная доказательная база клинических исследований позволяет рекомендовать назальные деконгестанты в составе комплексной терапии риносинусита у взрослых. Однако данных для окончательной оценки эффективности и безопасности препаратов этой группы в педиатрической практике пока недостаточно [1]. Безусловно, одна из причин, ограничивающих использование назальных деконгестантов у детей, – наличие нежелательных эффектов.

Вопросы безопасности назальных деконгестантов

Несмотря на очевидные преимущества топического применения лекарственных средств, использование назальных деконгестантов сопряжено с риском развития нежелательных эффектов.



Непосредственно после применения препарата может появиться ощущение жжения. После прекращения действия препарата нередко возникает синдром рикошета, который проявляется в увеличении отечности слизистой оболочки носа. При длительном использовании назальных деконгестантов (более 7 дней) часто наблюдается нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа, приводящее к развитию гиперреактивности слизистой оболочки и формированию медикаментозного ринита. Возможны нарушение микроциркуляции, угнетение секреторной функции желез полости носа и, как следствие, формирование атрофического ринита. В случае превышения рекомендуемой дозы топических деконгестантов (а иногда и при использовании обычных доз) могут развиваться симптомы системного адренергического действия – тахикардия, аритмия, повышение артериального давления, возбудимость, головная боль, бессонница и др. [2–4].

Особого внимания заслуживают прогнозируемые нежелательные реакции назальных деконгестантов, которые развиваются в большинстве случаев их использования, – снижение влажности слизистой оболочки полости носа и замедление биения ресничек мерцательного эпителия (цилиотоксичность) [2, 4].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что все топические деконгестанты оказывают негативное влияние на назальный мукоцилиарный транспорт. Однако степень выраженности и длительность цилютоксического эффекта существенно различаются в зависимости от активного вещества [5–7]. В дальнейших исследованиях было установлено, что развитие нарушений назального мукоцилиарного транспорта связано не только с действием адреномиметиков, но и с токсическим эффектом вспомогательных веществ лекарственного средства [2, 8]. В частности, показано, что присутствие бензалкония хлорида, который используется в качестве

консерванта в составе многих препаратов, существенно повышает цилютоксический эффект назальных деконгестантов [9–11]. Установлено, что с действием вспомогательных веществ могут быть связаны и другие нежелательные реакции, возникающие при использовании назальных деконгестантов [2]. Например, ощущение жжения также может быть связано с введением в полость носа бензалкония хлорида [11–12]. В последние годы на фармацевтическом рынке появились лекарственные формы назальных деконгестантов без консервантов. Большой интерес вызывает препарат на основе адреномиметика ксилометазолина – Тизин Ксило Био, который не только лишен консервантов, но и содержит в качестве дополнительного компонента гиалуроновую кислоту (в виде натриевой соли), благоприятно влияющую на слизистую оболочку носа.

Ксилометазолин: вопросы эффективности и безопасности

Ксилометазолин – один из представителей группы топических назальных деконгестантов. Препарат является производным имидазолина и воздействует преимущественно на альфа-2-адренорецепторы [2–3]. Длительность его действия – до 10 часов [13].

Ксилометазолин используется в клинической практике около 50 лет. За эти годы были проведены десятки экспериментальных и клинических исследований препарата. В большинстве исследований оценивалась его эффективность при риносинуситах. Выраженный деконгестивный эффект ксилометазолина по сравнению с физиологическим раствором, который использовался в качестве плацебо, был установлен в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием взрослых пациентов с острой респираторной инфекцией. При этом частота нежелательных явлений в контрольной группе была даже несколько выше, чем в группе терапии [13]. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, включавшем взрослых и под-

ростков, было показано, что ксилометазолин благоприятно влияет на функцию евстахиевой трубы, если эта функция нарушена [14].

В ряде исследований ксилометазолин сравнивали с другими назальными деконгестантами. Установлено, что препарат превосходит по эффекту системный назальный деконгестант – псевдоэфедрин (выраженность эффекта оценивалась по данным риноманометрии и магнитно-резонансной томографии) [15]. Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, в котором участвовали взрослые пациенты, эффективность и безопасность ксилометазолина аналогичны таковым другого препарата этой группы – индоназолина [16]. В доказательном исследовании с участием здоровых взрослых людей, включавшем анализ более 6 тысяч результатов риноманометрии и акустической ринометрии, установлено, что ксилометазолин и оксиметазолин оказывают быстрое сильное действие, аналогичное по выраженности деконгестивного эффекта [17].

Ксилометазолин активно используют не только при заболеваниях носа, но и при трансназальных инвазивных манипуляциях. Большой интерес представляет доказательное исследование, включавшее более 100 детей, которым проводили операционные вмешательства под ингаляционным наркозом. Было показано, что добавление ксилометазолина к местному анестетику при обработке полости носа перед назоэвстахеальной интубацией достоверно снижает риск носового кровотечения [18]. Ранее аналогичные результаты были получены у взрослых пациентов [19]. Показано, что использование ксилометазолина существенно облегчает проведение трансназальных эндоскопических исследований у взрослых и подростков [20]. Результаты другого аналогичного исследования продемонстрировали, что препарат не уступает по эффективности комбинации фенилэфрина и лидокаина [21].

Таким образом, в научной литературе представлено большое число

клинических исследований, доказывающих терапевтический эффект ксилометазолина. При этом исследований, в которых участвовали дети, не так много, но все они подтверждают высокую эффективность препарата.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что производные имидазолина, в частности ксилометазолин, способны подавлять синтез медиатора воспаления – оксида азота [22–23]. Кроме того, оксиметазолин и ксилометазолин обладают антиоксидантным свойством [24]. Вполне вероятно, что противовоспалительный эффект ксилометазолина обусловлен не только сосудосуживающим, но и другими механизмами.

Много исследований посвящено безопасности ксилометазолина. Так, исследование, включавшее здоровых добровольцев, показало, что шестинедельное использование ксилометазолина не привело к выраженным функциональным и структурным нарушениям слизистой оболочки носа [25]. В ходе экспериментального исследования ксилометазолин не оказал выраженного влияния на влажность слизистой оболочки носа [26]. В доказательном исследовании с участием пациентов с инфекционным и аллергическим ринитом было показано, что ксилометазолин оказывает более слабое негативное влияние на мерцательный эпителий по сравнению с другими исследовавшимися топическими препаратами [27]. В целом имеющиеся в научной литературе данные характеризуют

ксилометазолин как лекарственное вещество с высоким профилем безопасности.

На российском фармацевтическом рынке представлено свыше 30 лекарственных препаратов, содержащих ксилометазолин, что существенно больше, чем других топических назальных деконгестантов. Несмотря на содержание одного активного вещества в стандартных концентрациях (0,05 и 0,1% для пациентов разного возраста), препараты отличаются содержанием вспомогательных веществ.

Роль гиалуроновой кислоты

В состав препарата Тизин Ксило Био входит гиалуроновая кислота. Данное полисахаридное вещество из группы гликозаминогликанов – важнейший компонент внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции сосудистого тонуса и секреции желез, а также в модуляции воспалительного процесса в дыхательных путях. Гиалуроновая кислота обладает выраженными протективными и репаративными свойствами в отношении слизистых оболочек прежде всего благодаря осмотической активности, определяющей физиологическую гидратацию тканей [28–29].

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании, включавшем детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, было показано, что длительный курс топического применения гиалуроновой кислоты ведет к достоверному улучшению назального мукоцилиарного

транспорта и значительно улучшает исходы заболеваний [29].

Таким образом, эффекты гиалуроновой кислоты могут способствовать уменьшению выраженности нежелательных реакций, которые развиваются при использовании назальных деконгестантов, – нарушение мукоцилиарного транспорта, снижение влажности слизистой оболочки, нарушение микроциркуляции и угнетение секреторной функции желез полости носа.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, включавшем взрослых пациентов, было показано, что препарат ксилометазолина, который лишен консервантов и содержит дополнительно гиалуроновую кислоту, оказывает существенно больший клинический эффект, чем препарат ксилометазолина, содержащий в качестве консерванта бензалкония хлорид [30].

Заключение

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что препарат Тизин Ксило Био обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Данное лекарственное средство выпускается в форме назального дозированного спрея с концентрацией ксилометазолина 0,05% – для детей в возрасте от 2 до 6 лет и 0,1% – для детей в возрасте старше 6 лет и взрослых. Показанием к применению препарата Тизин Ксило Био является ринит (включая аллергический), в том числе сопровождающийся синуситом и средним отитом. ☺

Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012. Vol. 23. № 3. P. 1–298.
2. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. К вопросу о безопасности и эффективности назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике // *Вопросы практической педиатрии: научно-практический журнал для неонатологов и педиатров.* 2010. Т. 5. № 5. С. 65–69.
3. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность // *Педиатрия.* 2006. № 6. С. 69–75.
4. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов // *Российская оториноларингология.* 2005. № 6. С. 71–74.
5. Armengot M., Basterra J., Garcia-Bartual E. The influence of anesthetics and vasoconstrictors on nasal mucociliary transport // *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 1989. Vol. 43. № 2. P. 149–156.
6. Hofmann T., Wolf G., Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa // *Laryngorhinootologie.* 1995. Vol. 74. № 9. P. 564–567.
7. Васина Л.А. Влияние местных сосудосуживающих препаратов на мукоцилиарный транспорт полости носа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.



Реклама



Тизин. Эксперт в лечении насморка

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

8. Verse T., Sikora C., Rudolph P., Klocker N. The tolerability of nasal drugs with special regard to preservatives and physico-chemical parameters // *Laryngorhinootologie*. 2003. Vol. 82. № 11. P. 782–789.
9. Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro // *Rhinology*. 1993. Vol. 31. № 4. P. 151–153.
10. Mickenhagen A., Siefer O., Neugebauer P., Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells // *Laryngorhinootologie*. 2008. Vol. 87. № 1. P. 30–38.
11. Riechelmann H., Deuschle T., Stuhlmeier A. et al. Nasal toxicity of benzalkonium chloride // *Am. J. Rhinol.* 2004. Vol. 18. № 5. P. 291–299.
12. Dorn M., Hofmann W., Knick E. Tolerance and effectiveness of oxymetazoline and xylometazoline in treatment of acute rhinitis // *HNO*. 2003. Vol. 51. № 10. P. 794–799.
13. Eccles R., Eriksson M., Garreffa S., Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold // *Am. J. Rhinol.* 2008. Vol. 22. № 5. P. 491–496.
14. Jensen J.H., Leth N., Bonding P. et al. Topical application of decongestant in dysfunction of the Eustachian tube: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* 1990. Vol. 15. № 3. P. 197–201.
15. Caenen M., Hamels K., Deron P., Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI // *Rhinology*. 2005. Vol. 43. № 3. P. 205–209.
16. Döderlein K. Clinical trial of nose drops which counteract swelling in rhinitis. Comparative double blind trial // *Fortschr. Med.* 1980. Vol. 98. № 33. P. 1265–1267.
17. Eskiizmir G., Hirçin Z., Ozyurt B., Unlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 67. № 1. P. 19–23.
18. El-Seify Z.A., Khattab A.M., Shaaban A.A. et al. Xylometazoline pretreatment reduces nasotracheal intubation-related epistaxis in paediatric dental surgery // *Br. J. Anaesth.* 2010. Vol. 105. № 4. P. 501–505.
19. O'Hanlon J., Harper K.W. Epistaxis and nasotracheal intubation – prevention with vasoconstrictor spray // *Ir. J. Med. Sci.* 1994. Vol. 163. № 2. P. 58–60.
20. Cheung J., Goodman K., Bailey R. et al. A randomized trial of topical anesthesia comparing lidocaine versus lidocaine plus xylometazoline for unsedated transnasal upper gastrointestinal endoscopy // *Can. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 317–321.
21. McCluney N.A., Eng C.Y., Lee M.S., McClymont L.G. A comparison of xylometazoline (Otrivine) and phenylephrine/lignocaine mixture (Cophenylcaine) for the purposes of rigid nasendoscopy: a prospective, double-blind, randomised trial // *J. Laryngol. Otol.* 2009. Vol. 123. № 6. P. 626–630.
22. Westerveld G.J., Voss H.P., van der Hee R.M. et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 3. P. 437–444.
23. Serrano C., Valero A., Bartra J. et al. Effects on nasal nitric oxide production of 2 mechanisms of vasoconstriction // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17. № 5. P. 337–340.
24. Westerveld G.J., Scheeren R.A., Dekker I. et al. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylomethazoline // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 291. № 1. P. 27–31.
25. Petruson B., Hansson H.A. Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks' use of nose-drops // *Acta Otolaryngol.* 1982. Vol. 94. № 5–6. P. 563–569.
26. Keck T., Leiacker R., Schick M. et al. Temperature and humidity profile of the paranasal sinuses before and after mucosal decongestion by xylometazolin // *Laryngorhinootologie*. 2000. Vol. 79. № 12. P. 749–752.
27. Pradalier A. Pharmacological and clinical evaluation of nasal obstruction: application to xylometazoline // *Therapie*. 2006. Vol. 61. № 1. P. 3–11.
28. Laurent T.C. Biochemistry of hyaluronan // *Acta Otolaryngol.* 1987. Vol. 442. P. 7–24.
29. Macchi A., Castelnuovo P., Terranova P., Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 127–135.
30. Castellano F., Mautone G. Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a double-blind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose-effect study // *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002. Vol. 28. № 1. P. 27–35.

Opportunities of improving the efficacy and safety of use of nasal decongestants in children

I.A. Dronov, A.B. Malakhov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pediatric Department

Contact person: Ivan Anatolyevich Dronov, dronow@mma.ru

Therapeutic effects of topical decongestant xylometazoline have been established in the number of studies. There are only few studies of xylometazoline in children, however, they have invariably demonstrated high efficacy of the drug. Tizine Xylo Bio is a preservative-free xylometazoline preparation containing hyaluronic acid which produce favorable effects on nasal mucosa.

Key words: rhinitis, nasal decongestants, xylometazoline, hyaluronic acid

18-20 НОЯБРЯ 2013
ГК «РЭДИССОН
СЛАВЯНСКАЯ»
МОСКВА



**ВСЕРОССИЙСКИЙ
ФОРУМ
РУКОВОДИТЕЛЕЙ
УЧРЕЖДЕНИЙ
СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Здесь получают знания
для эффективного управления

Организатор



Открытый Диалог
Знания для эффективного управления

тел.: (495) 287-88-77
www.od-group.ru
education@od-group.ru

Партнеры

eventvision



forum-zdrav.ru



Рофлумиласт: истина рождается в споре

А.А. Визель, И.Ю. Визель

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, lordara@inbox.ru

В 2010 г. в странах Евросоюза и Канады был зарегистрирован первый пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа – рофлумиласт. В марте 2011 г. его применение для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) одобрило Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США. В августе того же года рофлумиласт был зарегистрирован в России. За это время появились новые данные об эффективности и безопасности препарата, его способности снижать частоту обострений ХОБЛ, нежелательных явлениях, возникающих на фоне его применения. В данной статье проанализированы последние публикации, посвященные результатам экспериментальных и клинических исследований механизма действия рофлумиласта, обсуждению данных о его эффективности и профиле безопасности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы, рофлумиласт

Подходы к терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) постоянно совершенствуются. Однако достижения в этой области достаточно скромные, поскольку реальных способов модифицировать течение заболевания пока не найдено [1].

На протяжении последних 30 лет перспективны развития терапии ХОБЛ связывали прежде всего с бронхолитиками и ингаляционными стероидами. Отказ в регистрации первых ингибиторов фос-

фодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4), в частности циломиласта [2, 3], снизил к ним интерес ряда фармацевтических компаний. Сегодня ситуация иная: в 61 стране мира одобрили первый клинически значимый ингибитор ФДЭ-4 – рофлумиласт. Вновь возросший интерес к ингибиторам ФДЭ-4 привел не только к появлению на медицинском рынке рофлумиласта, но и к разработке новых молекул и способов доставки, различных комбинаций с ингибиторами ФДЭ-4 [4].

Некоторые специалисты называют рофлумиласт селективным теофиллином. Между тем теофиллин был внедрен в практику в качестве бронхолитика, слабого и неселективного ингибитора ФДЭ изоферментов 1–11-й групп, ведущим механизмом которого являлся антагонизм с аденозином [5, 6]. Теофиллин имеет низкий терапевтический индекс и по эффективности уступает ингаляционным бронхолитикам длительного действия [6].

Рофлумиласт изначально рассматривался не как бронхолитик, а как противовоспалительный препарат принципиально нового класса, избирательно влияющий на ФДЭ-4.

ФДЭ – большая группа ферментов, которые катализируют расщепление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и/или циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) до неактивной формы. ФДЭ-4 имеет высокий уровень экспрессии в лейкоцитах и других воспалительных клетках, вовлеченных в патогенез таких воспалительных заболеваний легких, как бронхиальная астма и ХОБЛ. Это и определило прогноз практического применения ингибиторов ФДЭ-4 как противовоспалительных средств со значимым терапевтическим эффектом.



Рофлумиласт оказался единственным ингибитором ФДЭ-4, которому удалось достичь фармацевтического рынка благодаря хорошему соотношению «эффективность/переносимость». Препарат был рекомендован для лечения больных ХОБЛ с тяжелой обструкцией, симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе, то есть для тех пациентов, у которых заболевание не поддается адекватному контролю при терапии длительно действующими бронходилататорами.

Результаты клинических исследований рофлумиласта создают предпосылки для расширения показаний к его применению при ХОБЛ и других респираторных (например, при бронхиальной астме) и нереспираторных воспалительных и метаболических заболеваниях (в частности, при сахарном диабете) [7].

Механизм действия рофлумиласта остается предметом тщательного изучения. Показано, что препарат повышал высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) как при взаимодействии с E-простаноидными 2-рецепторами, так и с их агонистами, увеличивал уровень индуцированного простагландином E2 цАМФ в цитоплазме и высвобождение VEGF под действием других агентов, которые используют сигнальный путь с участием цАМФ. Стимулирующее действие рофлумиласта на высвобождение VEGF воспроизводилось на фибробластах как здоровых людей, так и больных ХОБЛ [8].

Внедрение рофлумиласта в комплексную терапию ХОБЛ направлено на решение проблемы, связанной с прогрессированием болезни. Именно обострения ХОБЛ сопровождаются увеличением тяжести заболевания и смертности и способны ускорять прогрессирование болезни. Лучшим предиктором последующих обострений является наличие обострений в анамнезе. Это позволяет определить фенотип больного с частыми обострениями.

Группа английских ученых провела ретроспективный анализ эффективности рофлумиласта – препарата, способного снижать частоту обострений ХОБЛ, – в дозе 500 мкг 1 раз в день у пациентов с симптомным течением ХОБЛ и тяжелой обструкцией дыхательных путей. При этом использовались результаты двух годичных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) (M2-124 и M2-125, идентификаторы ClinicalTrials.gov – NCT00297102 и NCT00297115) с продолжительностью периода наблюдения 1 год. Среди 3091 больного, включенного в анализ, у 62,5% диагностирована ХОБЛ III стадии и у 29,2% – IV стадии по классификации GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease, Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких). На основании данных о частоте обострений в анамнезе пациенты были распределены в соответствии с фенотипом заболевания: с частыми (≥ 2 в год) и редкими (< 2 в год) обострениями. Среди пациентов с частыми обострениями в группе рофлумиласта через 1 год частые обострения отмечены в 32% случаев, в группе плацебо – в 40,8% случаев (ОР (отношение рисков) 0,799; $p = 0,0148$). Среди больных с редкими обострениями на фоне терапии рофлумиластом увеличение частоты обострений отмечено у 17,5%, на фоне плацебо – у 22,9% больных (ОР 0,768; $p = 0,0018$). Снижение частоты тяжелых обострений, приводивших к госпитализации или смерти, было сходным в обеих группах и не зависело от сопутствующей терапии бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) или предшествующей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). При анализе с учетом тяжести бронхиальной обструкции показано, что высокая частота обострений ХОБЛ сохранилась у 26,4% больных с III стадией ХОБЛ в группе рофлумиласта и у 38,9% в группе

плацебо ($p = 0,0042$). Это позволило сделать вывод, что на фоне приема рофлумиласта больные ХОБЛ переходят в более стабильное состояние с меньшей частотой обострений [9].

После того как основные клинические исследования были завершены и рофлумиласт стали применять в повседневной практике лечения ХОБЛ, появилось несколько публикаций, посвященных нежелательным явлениям на фоне приема препарата [10, 11, 12] и положивших начало оживленной дискуссии [13].

В одной из работ [10] сообщалось, что система фармакобезопасности Испании получила несколько сообщений о развитии на фоне приема рофлумиласта нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и психических нарушений. В связи с этим было отмечено, что больные, получающие этот препарат, должны находиться под тщательным наблюдением. Авторы публикации описали единичный случай развития тяжелой диареи и выраженной потери веса вскоре после начала применения рофлумиласта. Возможные реакции со стороны ЖКТ в начале терапии отмечены и в инструкции по применению рофлумиласта. Однако следует признать, что для оценки эффективности и безопасности препарата экспертам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (United States Food and Drug Administration, FDA) были представлены не только отдельные публикации, но и выборки более чем по 12 000 больных с анализом потенциальной значимости редких, но существенных явлений, которые трудно проанализировать в отдельных исследованиях. На основании этих данных регулирующие агентства 61 страны, включая США и Евросоюз, сделали заключение о том, что рофлумиласт имеет благоприятное соотношение «риск/польза» в случае применения по показаниям [14]. В отчете экспертов FDA сказано, что около

пульмонология



90% нежелательных явлений со стороны ЖКТ в клинических исследованиях были легкой и умеренной степени выраженности и купировались самостоятельно. Другая критическая статья была представлена сотрудниками университета Миссури (США) [11]. На основании результатов восьми РКИ, отобранных по соответствующим критериям включения, авторы отметили, что рофлумиласт достоверно снижал частоту среднетяжелых обострений (ОР 0,85; 95% ДИ (доверительный интервал) 0,80–0,91) по сравнению с плацебо, но не влиял на тяжелые обострения (ОР 0,83; 95% ДИ 0,68–1,01). Тем не менее это не противоречит выводам публикации экспертов в области ХОБЛ, которые на основании результатов двух РКИ, включивших больных с тяжелым течением ХОБЛ, заключили, что рофлумиласт продемонстрировал эффективность в отношении снижения риска обострений у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, симптомами бронхита и обострениями в анамнезе [15].

В противовес выводам о рисках, связанных с назначением рофлумиласта, в статье S. Siddiqui [13] отмечено, что метаанализ Y. Oba, N.A. Lone (2013) не вполне объективен, поскольку сравнения и обобщения по рофлумиласту проведены за пределами целевой популяции пациентов, которой показан препарат, то есть популяции не были ориентированы на выявление нежелательных реакций. В то же время ученые из Миссури подтвердили, что рофлумиласт достоверно улучшал функцию легких по сравнению с плацебо.

Особое внимание в публикациях оппонентов уделено вопросам безопасности применения рофлумиласта – нарушениям со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой (ССС) и центральной нервной системы. Отмечено, что нежелательные явления (ОР 1,11; 95% ДИ 1,03–1,19) и прекращение лечения вследствие возникновения нежелательных явлений (ОР 1,63; 95% ДИ 1,45–1,84) были

более частыми в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо. Вместе с тем в популяции больных ХОБЛ для оценки безопасности (12 054 пациента) в целом не было различий по частоте серьезных нежелательных событий между группами [11].

Заметим, что любое сильное лекарственное средство характеризуется рядом установленных нежелательных явлений. Самые эффективные и необходимые препараты не раз становились объектом дискуссий. Как известно, диарея возникает на фоне приема многих антибиотиков. Даже у детей со средним отитом диарея встречалась в 17,5% случаев при применении амоксициллина и в 8,2% – при использовании азитромицина [16]. Тем не менее оба препарата считаются «золотым стандартом» в лечении бактериальных респираторных инфекций. Амоксициллин/клавуланат в 2008 г. стал лидером по гепатотоксическим реакциям среди пенициллинов (12,8–14% случаев) и наиболее частой причиной госпитализаций, связанных с поражением печени, вызванными лекарственными средствами [17]. Но это не повлияло на клиническую значимость препарата. Были созданы его дженерики и появились более совершенные формы бренда.

Эпидемиологические исследования показывают, что значительная доля смертей от ХОБЛ связана с нарушениями со стороны ССС [18]. Фибрилляция предсердий (0,4% против 0,2%; $p=0,02$) чаще отмечалась в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо [11]. Однако обратные данные о сердечно-сосудистом риске были получены в 2013 г. исследователями из США и Швейцарии: они провели метаанализ 14 плацебоконтролируемых РКИ продолжительностью 12 и 52 недели, чтобы оценить риск серьезных нежелательных явлений со стороны ССС при приеме рофлумиласта. Из 12 054 больных ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и очень тяжелого течения 6563 получали рофлумиласт, 5491 – пла-

цебо. Все смерти и значимые не смертельные явления со стороны ССС оценивались независимым комитетом, не информированным о характере проводимой терапии. Среди получавших рофлумиласт было 52 больных с тяжелыми нежелательными явлениями со стороны ССС (14,3 на 1000 пациенто-лет), среди получавших плацебо количество таких пациентов составило 76 (22,3 на 1000 пациенто-лет). То есть общая частота тяжелых нежелательных явлений со стороны ССС была достоверно ниже в группе рофлумиласта по сравнению с группой плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,93; $p=0,019$).

Возможность положительного влияния рофлумиласта на ССС требует дальнейшей оценки в ходе РКИ [19]. Положительное влияние рофлумиласта на ССС может быть связано с уменьшением сосудистого воспаления.

Эти противоречивые данные также стали предметом обсуждения. Критикующие рофлумиласт отметили, что частота нефатального инсульта была единственным компонентом тяжелых явлений со стороны ССС, имевшим достоверную динамику. Таким образом, справедливо утверждать, что рофлумиласт уменьшает частоту цереброваскулярных, но не сердечно-сосудистых событий или смертности, поскольку частота последних не отличалась от частоты в группе плацебо. Было высказано предположение, что профиль безопасности рофлумиласта по влиянию на ССС может измениться, если в последующие исследования включить пациентов с высоким кардиальным риском [12].

В ответной статье [13] было сказано следующее. Несмотря на то что серьезные нежелательные события, такие как фибрилляция предсердий, чаще встречались в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо, тщательное исследование больных ХОБЛ в популяции для оценки безопасности в отношении фибрилляции предсердий показало, что все случаи фибрилляции (плацебо ($n=9$); рофлумиласт ($n=24$)) были расценены



исследователями как маловероятно связанные или не связанные с препаратом. Более того, результаты суточного холтеровского ЭКГ-мониторирования у 55 больных (РКИ М2-124) показали отсутствие различий между группами по частоте сердечных сокращений или возникновению аритмий [14]. FDA заключило, что рофлумиласт имеет приемлемое соотношение «риск/польза» для регистрации. В инструкции по применению препарата имеются все необходимые предупреждения [20]. Результаты холтеровского мониторинга подтверждают мнение ряда авторов о том, что эпизоды фибрилляции предсердий на фоне приема рофлумиласта, скорее всего, были случайным совпадением. Все смерти и значимые несмертельные реакции со стороны ССС в популяции для оценки безопасности рофлумиласта при ХОБЛ оценивались независимым комитетом экспертов, не информированным о проводимой терапии [19]. Этот анализ показал, что серьезные нежелательные явления со стороны ССС (смерть, несмертельные инфаркты миокарда и инсульты) встречались достоверно реже при лечении рофлумиластом по сравнению с плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,93; $p=0,019$). Это свидетельствует не только об отсутствии опасности со стороны применения рофлумиласта, но и о потенциальной пользе данного лечения в отношении ССС, что целесообразно учесть в будущих РКИ. Исследования кардиотропного действия ингибиторов ФДЭ-4 продолжаются на экспериментальном уровне. ФДЭ ограничивает положительный инотропный эффект стимуляции бета-адренорецепторов посредством разрушения цАМФ. Следовательно, ингибиторы ФДЭ повышают чувствительность к катехоламинам и могут использоваться как положительные инотропные средства. При этом положительный инотропный эффект сопровождается повышением расхода энергии, риска гибели клеток и аритмиями.

На протяжении многих лет ФДЭ-3 считалась основным изоферментом, ответственным за контроль силы сердечного сокращения и ритма. Однако в недавно проведенных исследованиях у грызунов было показано, что в этих процессах участвует и ФДЭ-4. При этом необходимо учитывать, что в кардиомиоцитах мышей цАМФ гидролитическая активность ФДЭ-4 составляет порядка 30–50%, а в кардиомиоцитах человека – не более 10%, что связано с высокой активностью других ФДЭ (1, 2 и 3-го типов) [21].

В исследовании у здоровых добровольцев было показано, что рофлумиласт (500 мкг внутрь) и сальбутамол (200 мкг 3 раза в день с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов) в течение 7 дней не оказывали взаимного влияния на фармакокинетику и хорошо переносились. Увеличения частоты серьезных нежелательных явлений не отмечено [22]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают хорошую сердечно-сосудистую безопасность ингибиторов ФДЭ-4.

Анализ частоты случаев госпитализации позволяет судить об изменении расходов на терапию больных ХОБЛ в случае применения рофлумиласта. В модели воздействия на бюджет оценка влияния включения рофлумиласта в проводимую терапию ХОБЛ показала сокращение медицинских затрат, что в значительной степени обусловлено снижением числа госпитализаций [23]. Ретроспективный анализ ключевых РКИ (М2-124/125) продемонстрировал, что рофлумиласт по сравнению с плацебо значительно снижает частоту тяжелых обострений, приводящих к госпитализации [24]. В настоящее время проводится дополнительный анализ медицинских исследований в реальной практике для оценки влияния рофлумиласта на снижение частоты госпитализаций и повторных госпитализаций [13]. Публикации 2013 г. свидетельствуют о рентабельности приме-

нения рофлумиласта у больных с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с обострениями в анамнезе. Когортный анализ, проведенный в Швейцарии, с моделированием по Маркову показал, что включение рофлумиласта в комплексную терапию снижает затраты системы здравоохранения и является экономически эффективным методом терапии больных ХОБЛ с частыми обострениями [25]. В Германии была доказана рентабельность сочетания рофлумиласта с ДДБА при лечении ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения [26]. Аналогичный анализ рентабельности применения рофлумиласта в качестве дополнения к ДДБА при лечении ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения с клиническими признаками бронхита и частыми обостре-

Даксас (рофлумиласт): противопоказания

- ✓ Повышенная чувствительность к рофлумиласту или любому другому компоненту препарата
- ✓ Среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлда – Пью)
- ✓ Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- ✓ Беременность и лактация
- ✓ Из-за отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные и острые инфекционные заболевания, рак, хроническая сердечная недостаточность функционального класса 3 и 4
- ✓ Из-за отсутствия достаточного опыта применения: лечение иммунодепрессивными препаратами
- ✓ Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция
- ✓ Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения



ниями в анамнезе был проведен в Великобритании. Исходя из экономических установок страны, это сочетание было также признано рентабельным [25].

Ретроспективный анализ двух РКИ III фазы показал, что рофлумиласт уменьшает частоту обострений у больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения, которые одновременно получали ИГКС, тогда как среди не получавших ИГКС этого влияния на частоту обострений не было выявлено [24]. В двух других РКИ с участием больных ХОБЛ тяжелого течения рофлумиласт снижал частоту обострений у пациентов, не получавших ИГКС [23]. То есть угнетения ФДЭ-4 было достаточно для реализации терапевтического эффекта. Исходя из того что рофлумиласт рекомендуется в качестве дополнительного средства при лечении ХОБЛ тяжелого течения, большинство таких больных должны будут получать комбинацию ДДБА/ИГКС. Канадские исследователи проверяли, способен ли рофлумиласт увеличивать действие ГКС посредством индукции генов с противовоспалительной активностью. С помощью элемента ГКС-ответа (GRE) репортера люциферазы, трансфицированного в эпителиальные клетки дыхательных путей человека (в гиб-

ридную культуру «бронхиальный эпителий + аденовирус 12-SV40» (BEAS-2B) и в первичную культуру), было показано, что рофлумиласт усиливал вызванную флутиказона пропионатом GRE-зависимую транскрипцию. Рофлумиласт также вызывал смещение влево кривой «концентрация – ответ», что было описано как усиление GRE-зависимой транскрипции генов под действием ДДБА формотерола. В клетках BEAS-2B и первичной культуре эпителия рофлумиласт при взаимодействии с формотеролом улучшал экспрессию нескольких ГКС-индуцибельных генов, имеющих противовоспалительный потенциал. Авторы сделали вывод, что комбинация рофлумиласта и формотерола обладает преимуществами по сравнению с монотерапией ИГКС, или только с ингибитором ФДЭ-4, или с ИГКС/ДДБА. Поэтому рофлумиласт может быть особенно эффективным у больных с ХОБЛ тяжелого течения [27]. Новый класс бронхолитиков с двойным фармакологическим действием, нацеленным на бета-2-адренорецепторы и ФДЭ-4, был разработан и синтезирован посредством комбинирования фармакофоров салметерола и рофлумиласта или фталазинона. Все компоненты характеризовались высокой активностью в отноше-

нии бета-2-адренорецепторов ($pEC(50) = 8,47-9,20$) по сравнению с референтным веществом салметерола ($pEC(50) = 8,3$) и хорошей подавляющей активностью в отношении ФДЭ-4B2 ($IC(50) = 0,235-1,093 \mu M$) [28].

Еще одним механизмом снижения частоты обострений ХОБЛ при лечении рофлумиластом может быть его влияние на респираторно-синцициальный вирус. Испанские исследователи опубликовали результаты экспериментальной работы, в которой показали, что N-оксид рофлумиласта подавляет этот вирус в культуре клеток бронхиального эпителия и уменьшает связанные с ним цитопатологические изменения [29].

Таким образом, на основании большого количества проведенных исследований можно заключить, что появившийся недавно в клинической практике первый пероральный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт обладает обнадеживающим профилем эффективности и безопасности. Последние публикации свидетельствуют как о позитивном эффекте включения рофлумиласта в комбинированную терапию ХОБЛ, так и о потенциальной пользе препарата в отношении ССС у больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения с частыми обострениями. ☺

Литература

1. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2013. 76 p.
2. Rennard S., Knobil K., Rabe K.F. et al. The efficacy and safety of cilomilast in COPD // *Drugs*. 2008. Vol. 68. № 2. P. 3–57.
3. USFDA (2003) Ariflo (cilomilast) in chronic obstructive pulmonary disease [Pulmonary-Allergy Drug Products Advisory Committee meeting transcript]. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3976T1.htm>.
4. Gavalda A., Roberts R.S. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010–2012) // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2013. Vol. 23. № 8. P. 997–1016.
5. Barnes P.J. Theophylline: new perspectives for an old drug // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. № 6. P. 813–818.
6. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 4. P. 347–365.
7. Beghe B., Rabe K.F., Fabbri L.M. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 188. № 3. P. 271–278.
8. Ikari J., Michalski J.M., Iwasawa S. et al. Phosphodiesterase 4 Inhibition Augments Human Lung Fibroblast VEGF Production Induced by PGE2 // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013. May 8 [Epub ahead of print].
9. Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype // *Chest*. 2013. Vol. 143. № 5. P. 1302–1311.
10. Horna O., Toyas C. Intractable diarrhoea and severe weight loss by roflumilast // *Med. Clin. (Barc.)*. 2013. Vol. 141. № 3. P. 116–118.
11. Oba Y., Lone N.A. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease:



- a systematic review and meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013. Vol. 7. № 1. P. 13–24.
12. Lone N., Oba Y. Roflumilast: a green signal is yet to come // *J. Thorac. Dis.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 213–215.
 13. Siddiqui S. Response to: Oba Y., Lone N.A. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013. Vol. 7. № 1. P. 13–24.
 14. Forest Laboratories, Inc. (2010) DAXAS® (roflumilast) in chronic obstructive pulmonary disease // <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207379.pdf>.
 15. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9691. P. 685–694.
 16. Arguedas A., Emparanza P., Schwartz R.H. et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24. № 2. P. 153–161.
 17. Robles M., Andrade R.J. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008 // *Rev. Esp. Quimioter.* 2008. Vol. 21. № 4. P. 224–233.
 18. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care // *Thorax.* 2010. Vol. 65. № 11. P. 956–962.
 19. White W.B., Cooke G.E., Kowey P.R. et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 3. P. 758–765.
 20. Forest Laboratories, Inc. (2011) Daliresp prescribing information. Available at: http://www.frx.com/pi/Daliresp_pi.pdf.
 21. Richter W., Xie M., Scheitrum C. et al. Conserved expression and functions of PDE4 in rodent and human heart // *Basic. Res. Cardiol.* 2011. Vol. 106. № 2. P. 249–262.
 22. Bethke T.D., Giessmann T., Westphal K. et al. Roflumilast, a once-daily oral phosphodiesterase 4 inhibitor, lacks relevant pharmacokinetic interactions with inhaled salbutamol when co-administered in healthy subjects // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. № 11. P. 572–579.
 23. Sun S., Zah V., Blum S. Budgetary impact of adding roflumilast to managed care formulary in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [abstract] // *Med. Decis. Making.* 2012. № 32. P. E124–E125.
 24. Bateman E., Jardim J., Goehring U. et al. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patients [abstract] // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40. № 56. P. 374s.
 25. Samyshkin Y., Kotchie R.W., Mork A.C. et al. Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom // *Eur. J. Health Econ.* 2013. Feb. 8 [Epub ahead of print].
 26. Nowak D., Ehlken B., Kotchie R. et al. Roflumilast in combination with long-acting bronchodilators in the management of patients with severe and very severe COPD. A cost-effectiveness analysis for Germany // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013. Vol. 138. № 4. P. 119–125.
 27. Moodley T., Wilson S.M., Joshi T. et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors augment the ability of formoterol to enhance glucocorticoid-dependent gene transcription in human airway epithelial cells: a novel mechanism for the clinical efficacy of roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Pharmacol.* 2013. Vol. 83. № 4. P. 894–906.
 28. Liu A., Huang L., Wang Z. et al. Hybrids consisting of the pharmacophores of salmeterol and roflumilast or phthalazinone: dual β_2 -adrenoceptor agonists-PDE4 inhibitors for the treatment of COPD // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. № 5. P. 1548–1552.
 29. Mata M., Martinez I., Melero J.A. et al. Roflumilast inhibits respiratory syncytial virus infection in human differentiated bronchial epithelial cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e69670.

Roflumilast: truth is sprout in discussion

A.A. Vigel, I.Yu. Vigel

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Kazan State Medical University', Phthisiopulmonology Department

Contact person: Aleksandr Andreyevich Vigel, lordara@inbox.ru

In 2010, European and Canadian marketing authorization was granted to the first orally active, phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast. In March 2011, roflumilast was approved by United States Food and Drug Administration for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In August 2011, roflumilast was licensed in Russia. During this period, new data emerged on the positive effects of roflumilast on COPD exacerbations frequency as well as on the new concerns related to adverse effects. The article reviews recent literature data on the results of experimental and clinical studies of roflumilast, its mechanism of action, efficacy and safety profile.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, phosphodiesterase inhibitors, roflumilast

пульмонология



Особенности нового ингаляционного комбинированного препарата мометазона фуроат/формотерол для лечения бронхиальной астмы

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144403@gmail.com

В статье рассмотрены новые возможности адекватной терапии бронхиальной астмы с помощью зарегистрированного в Российской Федерации и появившегося на отечественном рынке комбинированного препарата ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего бета-2-агониста – мометазона фуроата/формотерола (Зенхейл®).

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционный глюкокортикостероид, мометазона фуроат, формотерол

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание детей, подростков и взрослых, приводящее к снижению качества жизни, а иногда к фатальным обострениям, особенно в отсутствие базисной противовоспалительной терапии. Современной целью терапии БА является достижение и поддержание контроля заболевания, определяемого минимальными (не более двух случаев в неделю) дневными симптомами, потребностью в препаратах для их облегчения, отсутствием ночных симптомов, ограничений активности пациента, нормальной функции легких. Важные составляющие общего контроля БА – снижение риска развития обострений, а также частоты нежелательных побочных эф-

фектов лекарственных средств (рис. 1) [1].

Для достижения этих целей необходимо предпринять ряд мер (рис. 2), значимость которых в отношении контроля БА доказана клиническими исследованиями и реальной практикой.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) составляют основу базисной терапии персистирующей БА, обеспечивающей длительный контроль заболевания. Практически все существующие молекулы ИГКС доступны и применяются в нашей стране: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фуроат. Давно и успешно используются комбинированные пре-

параты: флутиказона пропионат/сальметерол (ФП/С), будесонид/формотерол и беклометазона дипропионат/формотерол. Эту линейку дополнил мометазона фуроат/формотерол (МФ/Ф).

Фармакологические и фармакокинетические особенности МФ/Ф

ИГКС мометазона фуроат оказывает противовоспалительное действие в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. ДДБА формотерол обеспечивает быстрый и продолжительный бронхолитический эффект.

Противовоспалительный эффект МФ, как и других молекул ИГКС, достигается через связь с глюкокортикоидными (ГК) рецепторами, поэтому средство молекулы к ним определяет противовоспалительную активность. Молекула МФ обладает самой высокой аффинностью к ГК-рецепторам по сравнению с другими ИГКС. Индекс аффинности МФ – 2900 [2], что существенно выше аффинности ФП (1800), дезциклесонида (активный метаболит циклесонида) (1200), 17-беклометазона монопропионата (метаболит беклометазона дипропионата) (1345) и будесонида (935) [3]. Высокая аффинность МФ по отношению к ГК-рецепторам проявляется



в выраженном ингибировании провоспалительных клеток, снижении синтеза и высвобождения воспалительных цитокинов. В тестах *in vitro* было показано, что МФ значительно подавляет продукцию Th₂-цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 4 и 5), а также ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа. Кроме того, МФ активен в отношении ингибирования продукции лейкотриенов, активирует апоптоз эозинофилов и подавляет их миграцию в слизистую оболочку дыхательных путей, тем самым редуцируя эозинофильное воспаление [4]. После ингаляции МФ быстро адсорбируется тканями в силу высокого сродства к рецепторам. Однако определенная фракция препарата, не связанная или диссоциированная с ГК-рецепторами, попадает в легочный кровоток (до 11%). Проглоченная часть препарата поступает в системный кровоток через желудочно-кишечный тракт. Общая системная биодоступность МФ складывается из легочной и проглоченной фракций. При пероральном приеме системная биодоступность МФ при первоначальной оценке составила менее 1% [3, 5], при последующей – 5,3% [6]. Вместе с тем молекула МФ имеет высокую – 98%-ную – связь с белком (альбумином) [3], что обуславливает отсутствие его свободной концентрации в плазме крови, а следовательно, отсутствие системного эффекта, ведь фармакологической активностью обладает только свободная молекула.

Формотерол – селективный полный агонист ДДБА. Являясь умеренно липофильным препаратом, он быстро взаимодействует с рецептором, что обеспечивает быстрое (спустя 2–3 минуты) бронхолитическое действие и обуславливает возможность применения для купирования бронхоспазма в качестве средства скорой помощи. Препарат проникает во внутреннюю (липофильную) область клеточной



КДБА – короткодействующие бета-2-агонисты.

Рис. 1. Цели лечения бронхиальной астмы*

* Адаптировано по [1].

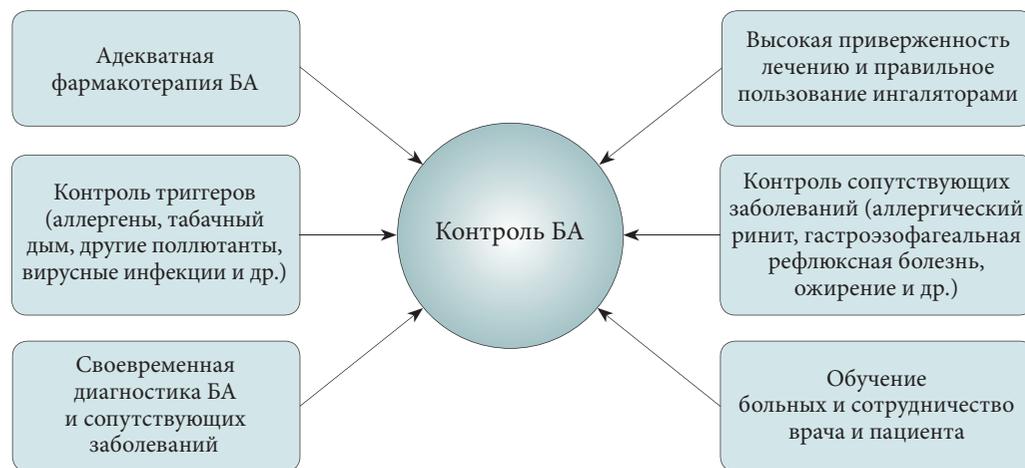
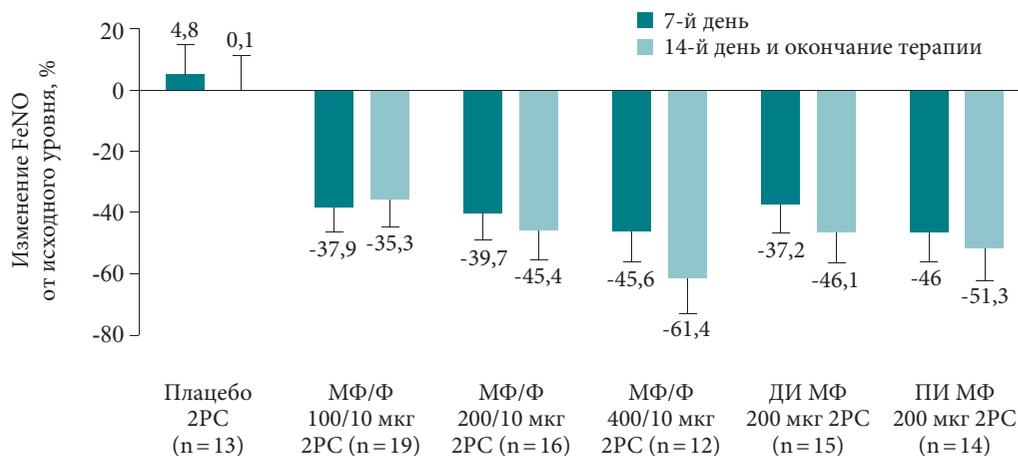


Рис. 2. Составляющие контроля бронхиальной астмы (БА)

мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком бета-2-адренорецептора, приводя к продолжительной (12 часов) бронходилатации. Кроме того, продолжительность действия формотерола зависит от количества депонированных молекул [7]. Формотерол характеризуется дозозависимым бронхолитическим действием в отличие от другого, хорошо известного ДДБА – салметерола [7]. ДДБА способен подавлять высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток и оказывать некоторый противовоспалительный

эффект [8]. Формотерол метаболизируется в основном за счет глюкуронизации. Есть и другой путь – О-деметилирование с последующей глюкуронизацией. В терапевтических концентрациях препарат не влияет на изоферменты системы цитохрома P450.

Таким образом, с фармакологической точки зрения препарат МФ/Ф представляет собой комбинацию высокоактивной в отношении воспаления молекулы ИГКС и высокоэффективного ДДБА и характеризуется благоприятным профилем безопасности и быстрым достижением эффекта.



FeNO – относительная концентрация выдыхаемого оксида азота. 2PC – два раза в сутки. ПИ – порошковый ингалятор. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор. МФ – мометазона фуруат. МФ/Ф – мометазона фуруат/формотерол.

Рис. 3. Процентное изменение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе по сравнению с исходным уровнем на 7-й и 14-й день и при окончании терапии (планки погрешностей обозначают стандартное отклонение от среднего значения)

Противовоспалительные эффекты МФ/ФОР

В основе БА лежит хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, в развитии которого участвует множество клеток и медиаторов. Исследования последних лет свидетельствуют о наличии различных типов воспаления при БА. При изучении индуцированной мокроты взрослых больных БА обычно выявляют два типа воспаления – эози-

нофильное и неэозинофильное. Некоторые исследователи предлагают выделять четыре типа воспаления: эозинофильное (эозинофилы > 3% в индуцированной мокроте), нейтрофильное (нейтрофилы > 61%), смешанное гранулоцитарное (эозинофилы > 3% + нейтрофилы > 61%) и малогранулоцитарное (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [9]. Эозинофильная БА – наиболее известный фенотип. В ряде исследований выявлен преимущественно эозинофильный тип воспаления в дыхательных путях, по крайней мере у половины больных астмой. Тип бронхиального воспаления является основной детерминантой ответа на ИГКС-терапию. Лучший ответ на ИГКС-терапию развивается у пациентов с эозинофильным воспалением, маркерами которого служат высокий уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, эозинофилия крови и мокроты, высокий уровень эозинофильного катионного белка в крови и мокроте. Доступно ограниченное число клинических исследований, в ходе которых изучали влияние комбинированных препаратов

ИГКС/ДДБА на воспаление при БА. Именно поэтому исследование оценки дозозависимого противовоспалительного эффекта ингаляционной терапии МФ/Ф (100/10 мкг, 200/10 мкг или 400/10 мкг) у пациентов с БА представляет особый интерес [10]. Противовоспалительный эффект МФ/Ф оценивали с помощью определения NO и процентного содержания эозинофилов в мокроте – показатели воспаления дыхательных путей у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. В плацебоконтролируемом исследовании было включено 93 пациента старше 12 лет с диагнозом «аллергическая БА» (положительные кожные пробы с аллергенами или наличие специфических иммуноглобулинов класса E), повышенным уровнем NO > 30 ppb при скорости потока воздуха 50 мл/с и уровнем эозинофилов в мокроте > 3%. Первичным критерием эффективности стало процентное изменение уровня NO по сравнению с исходным к 14-му дню. Вторичные критерии – процент изменения этого показателя к 7-му дню лечения и процент изменения содержания эозинофилов в мокроте от исходного уровня до 14-го дня лечения. В качестве дополнительных вторичных критериев использовали эффективность изменения утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) и симптомов астмы от исходного уровня до 2–15-го дня лечения. Продолжительность лечебного периода составила 2 недели.

У пациентов, получавших терапию разными дозами МФ/Ф, произошло значимое снижение уровня NO в выдыхаемом воздухе через 7 и 14 дней лечения по сравнению с группой плацебо (рис. 3). Выраженность снижения зависела от дозы: чем выше доза МФ/Ф, тем интенсивнее снижение концентрации NO. Процентное содержание эозинофилов уменьшилось достоверно по сравнению с плацебо у пациентов, получавших МФ/Ф в дозе 400/10 мкг

Как показали результаты исследования, снижение уровня маркеров эозинофильного воспаления сопровождалось положительной динамикой клинических и функциональных показателей больных бронхиальной астмой. Это говорит о высокой эффективности мометазона фуруата/формотерола у пациентов с эозинофильным фенотипом персистирующей астмы.



и монотерапию МФ с помощью порошкового ингалятора в дозе 200 мкг 2 раза в день. Все остальные группы активного лечения, кроме группы больных, получавших МФ/Ф в дозе 100/10 мкг, продемонстрировали более высокое кратное снижение содержания эозинофилов в мокроте по сравнению с исходным уровнем на 7-й, 14-й день и/или в конце лечения. Быстрое снижение уровня эозинофилов в мокроте наблюдалось в группах МФ/Ф 200/10 мкг и МФ/Ф 400/10 мкг, содержание клеток уменьшалось на 48,5 и 73,4% соответственно на 7-й день. Увеличение утренней и вечерней ПСВ и уменьшение астматических симптомов отмечено во всех лечебных группах больных по сравнению с группой плацебо, причем выраженность возрастания ПСВ и редукции симптомов носила дозозависимый характер: чем выше доза МФ/Ф, тем более значима интенсивность этих процессов. Отмечен низкий процент нежелательных побочных явлений, связанных с лечением (5,4% от общего числа), причем только одно (боль в ротоглотке) расценено как серьезное. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о противовоспалительном эффекте МФ/Ф в отношении эозинофильного воспаления при БА. Этот эффект дозозависимый и проявляется уже к 7-му дню лечения. Важно, что снижение уровня маркеров эозинофильного воспаления сопровождалось положительной динамикой клинических и функциональных показателей больных БА, что говорит о высокой эффективности препарата у пациентов с эозинофильным фенотипом персистирующей БА.

Клиническая эффективность МФ/Ф

Несмотря на то что ИГКС составляют основу длительной терапии БА, не у всех пациентов удается добиться контроля астмы с помощью применения ИГКС в виде монотерапии. Причин много.

Одна из них – низкая приверженность этой стратегии лечения, причем в большинстве случаев это происходит непреднамеренно. Пациент, плохо понимая суть болезни и/или ее лечения, забывает о предписанном режиме терапии и начинает руководствоваться собственными ощущениями. После применения короткодействующих бета-2-агонистов (КДБА) быстро наступает эффект облегчения дыхания, в то время как результаты применения ИГКС проявляются не сразу. В итоге пациент прекращает прием ИГКС, заменяя их препаратами для купирования симптомов.

Если достичь контроля БА с помощью монотерапии ИГКС не удастся, необходимо назначить комбинированную терапию. Оптимальный вариант, особенно для «неприверженных» пациентов, – фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА. В частности, новая комбинация МФ/Ф оказалась высокоэффективной у пациентов с персистирующей БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, применяемых в средних дозах [11, 12].

В 26-недельном плацебоконтролируемом исследовании с участием 781 пациента (старше 12 лет)

Применение комбинированного препарата МФ/Ф у пациентов с персистирующей БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, является эффективной и безопасной стратегией, приводящей к снижению риска обострений, стабильному увеличению функции легких и улучшению качества жизни больных.

с БА, получавших средние дозы ИГКС, изучали эффективность и безопасность МФ/Ф (200/10 мкг 2 раза в день) по сравнению с отдельными компонентами (МФ 200 мкг, Ф 10 мкг или плацебо 2 раза в сутки) [11]. Первичными критериями эффективности являлись время до первого обострения БА и выраженность бронходилатационного эффекта, оцениваемая по среднему изменению показателя $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду) для площади под кривой (AUC, area under the curve) серийной спирометрии за 12 часов непосредственно

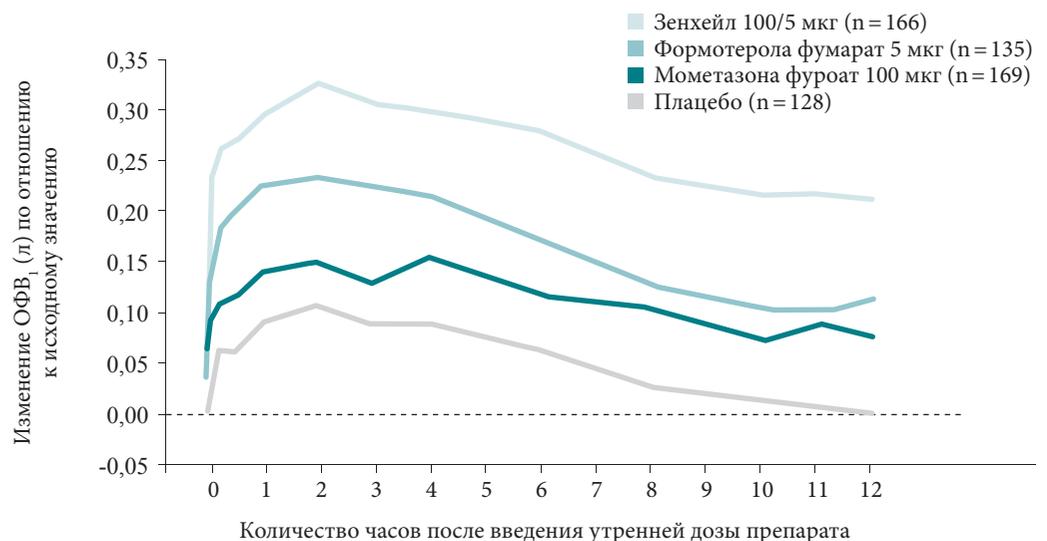


Рис. 4. Серийное измерение $ОФВ_1$ у находившихся под наблюдением пациентов на 12-й неделе терапии

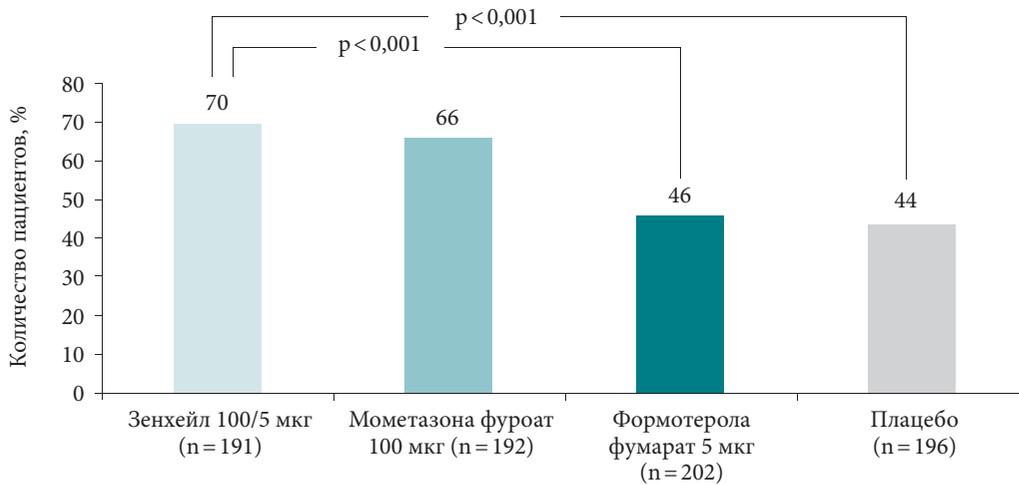


Рис. 5. Пациенты без тяжелых обострений БА

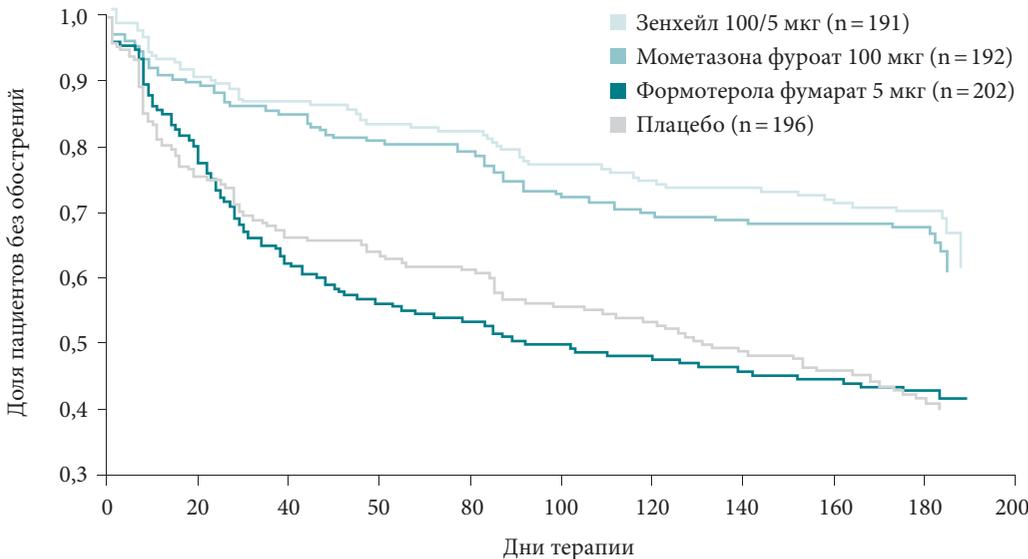


Рис. 6. Время до первого тяжелого обострения астмы (кривая выживаемости Каплана - Мейера)

после введения утренней дозы изучаемых препаратов ($ОФV_1 AUC_{0-12 ч}$) от исходного на 12-й неделе лечения. У пациентов, получавших МФ/Ф 100/5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, на 12-й неделе увеличение среднего значения $ОФV_1 AUC_{0-12 ч}$ по отношению к исходному значению (один из основных критериев эффективности) было достоверно более выраженным по сравнению с пациентами, получавшими МФ 100 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день (основной препарат сравнения) и плацебо ($p < 0,001$ в обоих случаях) (рис. 4). Кроме

того, терапия МФ/Ф привела к значимому по сравнению с формотеролом и плацебо уменьшению частоты тяжелых обострений БА и увеличению времени до первого тяжелого обострения БА (рис. 5 и 6). Не только тяжелые обострения БА (ухудшение состояния, потребовавшее применения неотложной терапии, госпитализации или лечения с применением системных ГКС), но и легкие обострения, а также число приступов БА существенно снижались у пациентов, получавших МФ/Ф. Применение препарата улучшило контроль БА и сни-

зило потребность в препаратах для купирования симптомов. При этом связанные с лечением нежелательные явления были редкими и не отличались по виду и распространенности во всех группах больных. Аналогичные результаты по эффективности и безопасности МФ/Ф были получены и в других клинических исследованиях [12, 13, 14].

Особенностью комбинации МФ/Ф является быстрое наступление бронхолитического эффекта в результате расслабляющего действия формотерола на гладкую мускулатуру бронхов. Это было отмечено в сравнительном клиническом исследовании МФ/Ф и ФП/С у пациентов с персистирующей неконтролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС с ДДБА или без ДДБА [15]. И хотя клиническое значение быстрого наступления бронходилатационного эффекта МФ/Ф по сравнению с ФП/С в этом исследовании не выявлено, оно может быть полезно в реальной клинической практике. Быстрый бронхолитический эффект – главное свойство препарата с точки зрения пациентов. Как показали результаты исследования, благодаря данному свойству можно повысить приверженность пациентов лечению [16].

Таким образом, применение комбинированного препарата МФ/Ф у пациентов с персистирующей БА, неконтролируемой монотерапией ИГКС, является эффективной и безопасной стратегией, приводящей к снижению риска обострений, стабильному улучшению функции легких и улучшению качества жизни больных.

Показания и режим назначения МФ/Ф

В настоящее время комбинированный препарат МФ/Ф (Зенхейл®) показан к применению у больных БА старше 12 лет и зарегистрирован в трех дозах: 50/5, 100/5 и 200/5 мкг, доставляемых с помощью дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ). ДАИ в качестве пропеллента со-



держит гептафторпропан (без фреона) и имеет цифровой счетчик доз. Наличие счетчика доз в привычном устройстве доставки ДАИ является еще одной особенностью препарата, способствующей оптимизации лечения. С помощью счетчика доз пациенту значительно легче соблюдать режим терапии, а врачу оценивать эффективность и приверженность лечению. Кроме того, это позволяет избежать применения ингалятора после того, как препарат в нем закончился.

МФ/Ф может быть назначен пациентам, у которых астматические симптомы не контролируются монотерапией ИГКС, а также в случае выраженных персистирующих симптомов астмы у больных, ранее не применявших ИГКС. Согласно международным рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) [17], лечение может быть начато сразу с 3-й ступени в случае выраженных астматических симптомов, то есть с назначения комбинации ИГКС/ДДБА, в том числе с назначения МФ/Ф, доза которого определяется степенью выраженности симптомов астмы. Препарат рекомендуется применять по 2 ингаляции 2 раза в день утром и вечером.

Подбор оптимальной дозы препарата основывается на дозах ИГКС, применявшихся ранее (табл. 1) [18].

Лечение МФ/Ф должно проводиться длительно до достижения стабильного контроля БА. Только после сохранения контроля заболевания на протяжении 3 месяцев и более может быть рассмотрена стратегия снижения объема терапии, то есть переход на комбинацию МФ/Ф с более низкой дозой МФ или на монотерапию МФ (Асманекс Твистхейлер).

Очень важно обучать пациента правильной технике ингаляции с помощью ДАИ. Несмотря на то что этот вид ингаляционного устройства самый распространенный, частота ошибок при его использовании достаточно высо-

Таблица 1. Рекомендованные дозы комбинации мометазона фуurato/формотерола (Зенхейл®) у пациентов с астмой

Ранее применявшаяся терапия	Рекомендованная доза	Максимальная суточная доза
Низкие дозы ИГКС	50/5 мкг Две ингаляции 2 раза в день	200/20 мкг
Средние дозы ИГКС	100/5 мкг Две ингаляции 2 раза в день	400/20 мкг
Высокие дозы ИГКС	200/5 мкг Две ингаляции 2 раза в день	800/20 мкг

Таблица 2. Техника ингаляции с помощью ДАИ и ошибки, совершаемые пациентами

Правильная последовательность ингаляции	Технические ошибки	Количество пациентов, %
Снять защитный колпачок	Не снимают защитный колпачок ДАИ*	0,15
Встряхнуть ингалятор (в случае суспензии)	Не встряхивают ингалятор	37
Сделать полный выдох	Не выдыхают перед активацией ДАИ	50
Держать ингалятор правильно (вертикально, дном вверх)	Неправильное положение ДАИ	9
Одна активация ингалятора на один вдох	Несколько активаций (нажатий) ДАИ на один вдох	19
Загубник ингалятора размещается между губами над языком	Загубник ДАИ располагают перед зубами, губами и языком, перекрывая его*	0,7
Активация (нажатие на баллончик) ДАИ в начале (первую половину) вдоха	Активация ДАИ в конце/после окончания вдоха*	18/5
Вдыхать из ДАИ глубоко и медленно до достижения полной емкости легких	Прерывают вдох после активации ДАИ*/Быстрый форсированный вдох	10/52
Вдыхать через рот	Вдыхают через нос*	2
Задержать дыхание после ингаляции на 10 с	Не задерживают дыхание или короткая (2–3 с) задержка	53

* Критические ошибки.

кая, хотя и уступает, по данным ряда исследований, частоте ошибок при применении дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ) [19].

В табл. 2 представлены последовательные этапы правильной техники ингаляции из ДАИ и ошибки пациентов, которые были изучены в ходе обширного популяционного исследования, проведенного обществом пульмонологов Италии и включавшего 1664 взрослых пациента (52% с хронической

обструктивной болезнью легких и 42% с БА) [19]. 843 пациента пользовались ДАИ и 1113 – ДПИ (Аэролайзер, Дискус, ХандиХалер и Турбухалер).

К перечисленным в табл. 2 манипуляциям при ингаляции из ДАИ следует добавить спокойный выдох через нос после задержки дыхания и обязательное полоскание ротовой полости и горла, если пациент применяет ИГКС или комбинированный препарат, содержащий ИГКС. При необходимости второй ин-



галяции, например при терапии МФ/Ф, выполняется точно такая же последовательность действий через 30–60 с после первой ингаляции.

Залогом успеха лечения больных астмой комбинированным препаратом МФ/Ф является определение правильных показаний и адекватной дозы препарата, соб-

людение режима лечения и приверженности терапии, а также правильная техника ингаляции с помощью ДАИ, позволяющая избежать эскалации доз ИГКС. ☼

Литература

1. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 3. P. 600–668.
2. Padden J., Skoner D., Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J. Asthma.* 2008. Vol. 45. Suppl. 1. P. 13–24.
3. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. № 5. P. 1042–1050.
4. Chapman R.W., Sehring S.J., Garlisi C.G. et al. Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice // *Arzneimittelforschung.* 1998. Vol. 48. № 4. P. 384–391.
5. Valotis A., Neukam K., Elert O., Högger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate // *J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 93. № 5. P. 1337–1350.
6. McCormack P.L., Plosker G.L. Inhaled mometasone furoate: A review of its use in persistent asthma in adults and adolescents // *Drugs.* 2006. Vol. 66. № 8. P. 1151–1168.
7. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator // *Life Sci.* 1993. Vol. 52. № 26. P. 2145–2160.
8. Barnes P.J. Effect of beta-agonists on inflammatory cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. № 2. Pt. 2. P. S10–17.
9. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // *Respirology.* 2006. Vol. 11. № 1. P. 54–61.
10. Nolte H., Pavord I., Backer V. et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of inhaled mometasone furoate/formoterol in subjects with asthma // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 5. P. 656–664.
11. Nathan R.A., Nolte H., Pearlman D.S. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids // *Allergy Asthma. Proc.* 2010. Vol. 31. № 4. P. 269–279.
12. Meltzer E.O., Kuna P., Nolte H. et al. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. № 2. P. 279–289.
13. Wyrwich K.W., Ireland A.M., Navaratnam P. et al. An assessment of change in asthma control among adolescents and adults with persistent asthma in mometasone furoate/formoterol fumarate clinical trials // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48. № 1. P. 48–56.
14. Maspero J.F., Nolte H., Cherrez-Ojeda I. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 10. P. 1106–1115.
15. Bernstein D.I., Hebert J., Cheema A. et al. Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma // *Allergy Asthma. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. № 21.
16. Murphy K.R., Bender B.G. Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence // *J. Asthma. Allergy.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 63–72.
17. GINA, 2012, www.ginasthma.org.
18. Зенхейл. Инструкция по медицинскому применению препарата, 2012.
19. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 6. P. 930–938.

The role of the new inhaled mometasone furoate/formoterol combination in the treatment of asthma

N.M. Nenasheva

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144403@gmail.com

The author discusses new opportunities for the effective treatment of asthma using inhaled corticosteroid mometasone furoate/long-acting beta2-agonist formoterol combination (Zenhale®) which has been licensed and currently is available in Russia.

Key words: bronchial asthma, inhaled corticosteroid, mometasone furoate, formoterol

пульмонология

IV Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием
«Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей»

13 ноября 2013 г.

ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ (Москва, пер. Сивцев Вражек, д.26/28)

Идеология конференции –

взаимное обогащение современными данными врачей смежных специальностей

Научный руководитель:

В.И. Шмырев, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Ответственный секретарь конференции:

А.С. Васильев, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Основные темы конференции:

- Сосудистая неврология
- Заболевания периферической нервной системы
- Демиелинизирующие заболевания
- Дегенеративные заболевания
- Другие заболевания нервной системы
- Нейрореабилитация
- Новые технологии в диагностике
- Смежные медицинские специальности
- Экспериментальная медицина

В программе конференции:

- Пленарные заседания
- Конференция молодых ученых
- Выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов
- Сертификат участника
- Материалы конференции
- Выставка специализированных изданий

Конференция предназначена для врачей-неврологов, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, травматологов, хирургов, эндокринологов, специалистов экспериментальной медицины, разработчиков новой медицинской техники.

Участие бесплатное

Формы участия:

- Научный доклад (10 минут)
- Публикация тезисов в Сборнике материалов конференции (оформление по образцу, подача материалов по адресу alexvasiliev@mail.ru с пометкой в теме сообщения «Конференция ноябрь 2013») до 01.10.2013
- Публикация статей в журнале «Кремлевская медицина. Клинический вестник» (по предложению Оргкомитета после рассмотрения поданных тезисов)

*По завершении мероприятия слушателям и докладчикам выдается сертификат участника, который, согласно новым правилам, принимается к зачету при прохождении очередной аттестации медицинских специалистов. Для получения сертификата участника с указанием количества кредитов необходимо **зарегистрироваться** на сайте **www.medq.ru***

Организационно-техническая поддержка:

Информационно-выставочная компания ООО «МедЗнания». Тел.: +7(495) 614-43-63, 614-40-61, www.medQ.ru, medicinet@mail.ru

Информационная поддержка: «Кремлевская медицина. Клинический вестник», «Московские аптеки», «Медиа Сфера», «Медиа Медика», «Терра Медика нова», «Врачи РФ», СМЕДУ, ИД ГК «Медфорум»



Современные ингаляционные устройства, применяемые в лечении бронхиальной астмы

Е.П. Терехова

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p._terekhova57@mail.ru

В обзоре дана современная классификация ингаляционных систем доставки, а также их подробная характеристика. Описаны преимущества и недостатки использования ингаляционных устройств, факторы, влияющие на депозицию частиц в дыхательных путях. Изложены принципы выбора ингалятора в зависимости от возраста пациента, степени обструкции дыхательных путей, внутреннего сопротивления устройства. Представлено новое в России средство доставки – порошковый ингалятор Изихейлер с лекарственными препаратами формотерол и будесонид.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные системы доставки, порошковый ингалятор Изихейлер, формотерол, будесонид

Введение

Адекватное лечение бронхиальной астмы (БА) – одна из наиболее острых проблем здравоохранения в мире. Несмотря на появление новых препаратов и постоянное совершенствование лечебных стратегий и профилактических мероприятий, ряд вопросов остается нерешенным. Всемирная организация здравоохранения приводит неутешительные данные:

- БА страдают более 300 млн человек в мире;
- рост заболеваемости БА продолжается;
- астма становится одним из наиболее распространенных заболеваний в детской популяции;
- данные официальной статистики БА не соответствуют реаль-

ным показателям, большинство пациентов не получают адекватного лечения [1].

В последние годы представления о том, какой должна быть терапия БА, существенно изменились. Сегодня ее целью является не облегчение симптомов, а эффективный контроль над заболеванием и улучшение качества жизни пациентов [2, 3]. Контроль БА – это непрерывный цикл, который включает в себя оценку тяжести заболевания при постановке диагноза, назначение терапии, направленной на достижение контроля и ее постоянную коррекцию в соответствии с критериями контроля [3–5].

Согласно клиническим рекомендациям, основной путь введе-

ния лекарственных средств (ЛС) при БА – ингаляционный [2, 3]. Главное преимущество ингаляционной терапии заключается в возможности доставки ЛС непосредственно в дыхательные пути. При этом быстро достигается положительный эффект, а также высокая местная концентрация препарата и низкая системная концентрация, что и определяет высокий терапевтический индекс (отношение желаемых и нежелательных эффектов) и безопасность ЛС [6].

Залогом успешной ингаляционной терапии служит не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, выбор оптимальной системы доставки ЛС [7]. Идеальное устройство доставки предполагает достаточно высокую депозицию (оседание) препарата в легких, надежность и простоту в использовании, возможность применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [8].

Краткий экскурс в историю

Ингаляционная терапия (аэрозольтерапия) – метод лечения, заключающийся во введении аэрозолей ЛС в дыхательные пути.

В древней Индии, Египте, Греции, Риме, Китае применялись пары горячих минеральных вод, ароматических веществ, курение лекарст-



венных трав (например, *Atropa belladonna*).

В 1859 г. J. Sales-Girons создал первый аэрозоль-генератор (вода под давлением проходила через мелкую сетку) и первый портативный ингалятор для паров смолы и антисептиков.

В 1876 г. система ингаляционной доставки была предложена для больных туберкулезом. W. Seegers разработал небулайзер (от лат. *nebula* – туман или облако), основанный на испарении лекарств при нагревании.

В 1935 г. в США появился небулайзер, который по конструкции близок к современному. Его использовали для лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Важной вехой в истории ингаляционных средств доставки стал день, когда 13-летняя девочка, страдавшая БА, сказала отцу – президенту фармацевтической компании River Laboratories, что лекарства для лечения БА надо заправлять в такие же баллончики, которые используются для лака для волос. В 1956 г. группа под руководством Charles Thiel предложила первый дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), без которого сегодня представить терапию БА невозможно [9]. После этого фармацевтическими компаниями было разработано множество ингаляторов, поскольку стало очевидным, что совершенное устройство – ключевой фактор успеха лечения.

Преимущества и недостатки ингаляционной терапии

Преимущества ингаляционной терапии являются:

- ✓ непосредственное воздействие на орган-мишень – трахеобронхиальное дерево;
- ✓ высокая концентрация ЛС в легких;
- ✓ эффективность значительно меньшей (в 15–20 раз) дозы по сравнению с вводимой внутрь;
- ✓ отсутствие при местном применении побочных явлений (неизбежны при системном действии препаратов);
- ✓ быстрый ответ на препарат;

✓ проникновение препарата в дистальные отделы дыхательных путей.

Наряду с преимуществами имеются и определенные недостатки:

- ✓ технологические сложности при изготовлении специальных лекарственных форм и ингаляционных устройств;
- ✓ необходимость обучения пациента технике выполнения ингаляции;
- ✓ зависимость эффективности лечения не только от самого препарата, но и от полноты его доставки к органу-мишени;
- ✓ возможность местного раздражающего действия;
- ✓ высокая доза депозиции препаратов в ротоглотке (около 80%);
- ✓ невозможность доставки больших доз ЛС;
- ✓ ошибки, допускаемые пациентами.

Задачи рабочей группы ERS/ISAM

Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Международным обществом по использованию аэрозолей в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM) была создана объединенная рабочая группа экспертов разных специальностей, занимающихся фармакологическими аэрозолями. Эксперты должны были подготовить четкие клинические рекомендации, позволяющие врачу-пульмонологу выбрать тип устройства для аэрозольной терапии, наиболее подходящий конкретному пациенту для применения амбулаторно и в стационаре, а также описать технику ингаляции при применении каждого вида устройства.

Была сформирована рабочая группа из 11 участников с опытом применения аэрозольной терапии в пульмонологии. Весь объем информации был разделен на темы. Каждая тема освещалась как минимум двумя экспертами. Все участники подбирали литературу по собственной методике. Отбор литературы заканчивался в декабре 2009 г. Предварительную версию каждо-

го раздела рассылали участникам рабочей группы на совещаниях в рамках конгресса ISAM 2009 г. и конгресса ERS 2009 г., а также на совещании рабочей группы в рамках Школы ERS по аэрозольной медицине в 2009 г. Во время встреч участники рабочей группы обсуждали предлагаемые рекомендации. Каждая рекомендация принималась по соглашению большинства участников. Если мнения разошлись, рекомендации пересматривали до достижения консенсуса. Рабочая группа пыталась создать согласительный документ, который можно было бы использовать во всех странах независимо от вида лекарственных препаратов и ингаляционных устройств [10].

Правовой контроль применения ингаляционных устройств

В Европе ингаляционные устройства для аэрозольной терапии контролируются Европейским лекарственным агентством (European Medicines Agency, EMA). В США контролирующим органом является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (US Food and Drug Administration, FDA).

Рекомендации ERS/ISAM

Врач, назначающий лечение, обязан:

1. Знать типы устройств, которые доступны для доставки конкретных препаратов и классов препаратов.
2. Оценить преимущества и недостатки каждого устройства.
3. Выбрать устройства, которые пациент будет эффективно использовать.
4. Выбрать устройства, одобренные законодательными органами.
5. Научить пациентов правильному маневру вдоха, соответствующему назначенному устройству.
6. Регулярно проверять технику ингаляций, применяемую пациентом.
7. Во время каждого визита опрашивать пациента о соблюдении режима назначенной терапии.
8. Не переводить больного на другое устройство без согласования

пульмонология



с пациентом и без последовательно-го обучения технике использования нового устройства доставки [10].

Что должен знать специалист, назначающий аэрозольную терапию

Для ингаляций используют ЛС, которые разрешены для применения в этих целях регуляторными органами.

Листок-вкладыш к препарату должен допускать или рекомендовать ингаляционный путь введения.

Независимо от личного опыта врача и рекомендаций так называемой старой школы в настоящее время для ингаляций не рекомендованы водорастворимые глюкокортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон), Эуфиллин, антигистаминные препараты, многие антибактериальные препараты.

Создание произвольных смесей препаратов для ингаляций, не оговоренное в листке-вкладыше или стандартах оказания медицинской помощи, недопустимо.

Для ингаляционной терапии используют следующие группы ЛС [10].

✓ Традиционные препараты для аэрозольной доставки:

- короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА);
- длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА);
- антихолинергические средства;
- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
- нестероидные противовоспалительные средства;
- антибиотики;
- муколитики.

✓ Перспективные препараты (в стадии разработки для аэрозольной доставки):

- инсулин для лечения диабета;
- генные векторы для лечения муковисцидоза;
- вакцины против кори и вируса папилломы человека;
- химиотерапевтические препараты для лечения рака легких;
- новые формы антибиотиков;
- антипротеазы для лечения муковисцидоза и дефицита альфа-1-антитрипсина;
- морфин для облегчения боли;

- эрготамин для облегчения головной боли.

В программе «Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA) и в рекомендациях Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS) содержится требование: при назначении ингаляционной терапии следует оценить умение пациента пользоваться ингаляционной техникой и соблюдение им режима дозирования [11].

В действительности 76% больных, использующих ДАИ, и 49–54% пациентов, применяющих ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ), допускают во время процедуры как минимум одну ошибку [12]. Порошковые ингаляторы (ПИ) применяют неправильно от 4 до 94% больных, а 25% никогда не обучались их корректному использованию. Распространенные ошибки при применении ПИ – недостаточно глубокий выдох перед ингаляцией (не достигающий функциональной остаточной емкости) и недостаточно мощный и глубокий вдох [13]. При использовании ДАИ обычно возникают проблемы, связанные с неполной координацией вдоха и активацией ингалятора [14].

Перечислим параметры, характеризующие возможности систем доставки:

- объем отгруженной дозы – количество препарата (мкг), высвобождаемое из ингалятора в процессе его активации. С практической точки зрения важен показатель воспроизводимости дозы, то есть точности отгрузки (недостаток контейнерных ПИ);
- респираторная фракция – количество препарата (в % от разовой дозы или мкг), поступающее в дыхательные пути, причем преобладающее количество частиц препарата, составляющих эту фракцию, имеет размер 5 мкм и менее. Увеличение респираторной фракции является стратегической задачей, для чего контролируется техника ингаляции, дополнительно ис-

пользуются спейсеры, холдинг-камеры, лицевые маски;

- легочная фракция – количество препарата (в % от разовой дозы или мкг), распределяющееся преимущественно в центральных и нижних отделах дыхательных путей, размер частиц препарата – 2–5 мкм. Терапевтический эффект при бронхиальной астме связан с действием частиц именно такого размера;
- альвеолярная фракция – количество препарата с размером частиц менее 2 мкм, которое достигает альвеол и, абсорбируясь, попадает в системный кровоток, увеличивая тем самым суммарную биодоступность препарата.

Один из главных параметров эффективности ингаляционного устройства – степень депонирования ЛС в дыхательных путях, которая зависит от системы ингаляционной доставки и колеблется от 4 до 60% отмеренной дозы [15].

На депонирование аэрозоля в дыхательных путях влияют следующие факторы:

- размеры частицы;
- аэродинамический диаметр;
- морфология ротоглотки;
- морфология гортани;
- объем вдоха;
- скорость воздушного потока при вдохе;
- скорость перемещения ингалируемых веществ [10].

Частицы размером более 5 мкм с максимальной долей вероятности будут скапливаться в ротоглотке и проглатываться [16]. В какой-то степени это результат инерции, связанной с массой частицы: способность частиц перемещаться со струей воздуха уменьшается, когда последняя меняет направление от ротоглотки к нижним дыхательным путям. Важно минимизировать депонирование ИГКС в ротоглотке, чтобы снизить риск местных побочных эффектов, таких как охриплость голоса и кандидоз ротовой полости.

Частицы размером 4–5 мкм депонируются в первую очередь в бронхах, а более мелкие остаются в воздушной струе и достигают пе-



риферических отделов дыхательных путей и альвеол. На периферии легких скорость воздушного потока меньше, и частицы депонируются преимущественно за счет осаждения (седиментации), когда «выпадают» под воздействием гравитации. Большинство частиц размером 0,1–1 мкм перемещаются по принципу броуновского движения и депонируются после столкновения со стенкой дыхательных путей. Чем больше время пребывания аэрозоля в мелких периферических дыхательных путях, тем активнее депонирование за счет седиментации и броуновского движения. Задержка дыхания после ингаляции аэрозоля увеличивает время его нахождения в дыхательных путях и усиливает депонирование в периферических отделах. Частицы аэрозоля, которые не осели в дыхательных путях, выводятся с выдыхаемым воздухом [16]. Для оценки аэродинамических характеристик исследуемых препаратов используют импакторы. С их помощью моделируется *in vitro* вдох пациента и производится количественный анализ частиц препарата, собранных на ступенях импактора. Скорость перемещения ингалируемых частиц обычно определяется скоростью инспираторного потока, что влияет на вероятность оседания аэрозоля в ротоглотке и гортани [17]. Чтобы минимизировать депонирование в верхних дыхательных путях и усилить доставку ЛС в легкие при использовании ДАИ со спейсером или без него либо ДАИ-АВ, пациент должен делать вдох медленно. После глубокого выдоха ребенок должен сделать полный вдох за 2–3 с, а взрослый – за 4–5 с. Это обеспечивает скорость потока ~ 30 л/мин, которая считается идеальной при использовании ДАИ. В случае применения ПИ пациент должен сделать глубокий и мощный вдох, чтобы преодолеть внутреннее сопротивление ингалятора и генерировать аэрозоль. ПИ также требуют турбулентной энергии для дезагрегации ЛС во время маневра вдоха и создания

мелкодисперсной дозы. Чем выше скорость инспираторного потока, тем эффективнее дезагрегация частиц аэрозоля.

Ингаляционные устройства можно разделить на пять групп [10].

1. ДАИ – ингалятор под давлением, отмеряющий дозу (применяется самостоятельно, со спейсерами, с аэрокамерами, оснащенными клапаном).
 2. ДАИ-АВ (ингалятор «Легкое Дыхание», Аутохалер).
 3. ПИ – ингаляторы сухого порошка или дозирующие порошковые ингаляторы (капсульные, резервуарные, блистерные).
 4. «Мягкие» аэрозоли (soft-mist) (Респимат).
 5. Небулайзеры (струйные, ультразвуковые, электронно-сетчатые).
- Преимущества и недостатки разных типов ингаляционных устройств приведены в табл. 1 [10].

Дозирующие аэрозольные ингаляторы

ДАИ были введены в практику в 1956 г. как первые портативные многодозовые устройства для ингаляции бронходилататоров и по сей день остаются наиболее распространенными и часто назначаемыми [18].

До недавнего времени ЛС, ингалируемые с помощью ДАИ, содержали хлорфторуглеродный пропеллент (ХФУ). Однако, несмотря на давно известные отрицательные свойства фреона, на дальнейшую судьбу фреонсодержащих ДАИ (ДАИ-ХФУ) повлияли не медицинские, а экологические проблемы.

Образование «озоновой дыры» в стратосфере, приводящей к увеличению частоты таких заболеваний, как катаракта, рак кожи, ХОБЛ, связали с широким использованием фреона во многих областях деятельности человека, в том числе в медицине. В 1987 г. был подписан Монреальский протокол «Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя». В протоколе жестко регламентировано ограничение производства различных озonoистощающих химических веществ, в частности фреона. При подписании

Монреальского протокола был оговорен ряд жизненно важных областей, в которых не представлялось возможным немедленно прекратить использование фреона, не заменив его новым пропеллентом (это касалось и медицинских аэрозолей для лечения БА). Почти 10 лет 1400 исследователей (90 лабораторий из 10 стран) вели работу по поиску нового пропеллента. Был проведен анализ 15 000 субстанций, прежде чем эксперты пришли к выводу, что единственно приемлемая альтернатива ХФУ в медицинской практике – гидрофторалканы (ГФА) – ГФУ-134а и ГФА-227.

В связи с заменой ХФУ на ГФА потребовалось изменить конструкцию ингалятора, чтобы сохранить характеристики генерируемого аэрозоля, и заменить материалы, из которых были выполнены отдельные детали ингалятора. Значительные изменения претерпела и формула ЛС. Неизменной осталась только сама субстанция. В ходе многочисленных исследований была подтверждена пригодность обоих пропеллентов – ГФА-134а и ГФА-227 – для медицинских целей. Доказано, что они являются инертными веществами, не взаимодействующими с компонентами аэрозольных лекарственных форм и имеющими нулевой озоноразрушающий потенциал. Введение новых пропеллентов не влияло на стабильность ЛС.

В результате изучения токсичности ГФА-134а (норфлуран) было установлено, что по профилю безопасности он аналогичен пропеллентам на основе ХФУ.

В конце 1995 г. Комитет ЕС по патентованному медицинскому продуктам (СРМР) заключил, что ГФА-134а и ГФА-227 представляют собой «приемлемую альтернативу ХФУ, используемым в настоящее время в медицинских целях, включая дозированные аэрозольные ингаляторы для лечения астмы».

В ходе клинических испытаний ДАИ-ГФА было установлено, что:

- ЛС – жидкость, а не суспензия, поэтому не требуется тщательно встряхивать ингалятор, нет

пульмонология



- необходимости и переворачивать канистру вверх дном;
 - при актуации ДАИ-ГФА пропеллент с ЛС образует легкое облачко, а не струю со значительной скоростью;
 - для стабилизации раствора ЛС используются спирт и цитратные присадки, что определяет привкус ингалируемого препарата, впрочем, он быстро исчезает;
 - температура ЛС достаточно высокая (соответствует условиям хранения ДАИ), что не вызывает раздражающих эффектов;
 - в отличие от фреоновых ДАИ в канистре не остаются неиспользованные дозы препарата;
 - доза ингалируемого препарата не зависит от температуры окружающей среды.
- Кроме того, доклинические и клинические испытания бесфреоновых препаратов выявили положительные свойства ГФА. Наиболее интересное из них – увеличение дисперсности аэро-

Таблица 1. Преимущества и недостатки ингаляционных устройств

Тип	Преимущества	Недостатки
ДАИ-ГФА*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Малые размеры ■ Короткое время, затрачиваемое на ингаляцию ■ Высокая воспроизводимость между дозами ■ Отсутствие риска контаминации 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Необходимость координации вдоха и активации ингалятора ■ Большинство больных делают слишком быстрый вдох ■ Низкое депонирование в легких и высокое в ротоглотке ■ Необходимо выпустить несколько доз в воздух перед первым применением нового ингалятора или после длительного перерыва в использовании ■ При ингаляции следует держать ингалятор в вертикальном положении ■ В большинстве ингаляторов трудно определить число оставшихся доз
ДАИ + спейсер	<ul style="list-style-type: none"> ■ В отличие от ДАИ без спейсера и маски в меньшей степени требуют координации вдоха с активацией ингалятора ■ Меньше депонирование препарата в ротоглотке ■ Лучше распределение препарата в легких ■ Эффективен для сохранения достаточной доставки лекарства в дыхательные пути при обострении ■ При использовании клапанного спейсера ингаляция может выполняться при спокойном дыхании ■ Некоторые спейсеры подают звуковой сигнал при слишком высокой скорости вдоха 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Более дорогой и менее портативный, чем простой ДАИ ■ Высокая вероятность уменьшения или вариабельности ингалируемой дозы из-за электростатических свойств пластмассы ■ Специальные инструкции по обработке ■ Важно соблюдать инструкцию по ингаляции препарата через спейсер ■ Ошибки в ингаляционной технике могут привести к уменьшению или полному отсутствию поступления препарата в легкие (например, высвобождение в спейсер нескольких доз подряд до начала вдоха, пауза между высвобождением дозы и началом вдоха) ■ Некоторым детям нравится вызывать звуковой сигнал, специально могут делать слишком быстрый вдох
ДАИ-АВ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Эффективны у больных, которые не могут координировать вдох с активацией ингалятора, а также у пожилых пациентов ■ Высокая легочная депозиция 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Невозможность использования при тяжелом обострении БА ■ Иногда пациенты останавливают вдох в момент активации ингалятора ■ При активации вдохом не контролируется скорость инспираторного потока, поэтому следует проинструктировать пациента делать медленный вдох ■ Возможна значительная орофарингеальная депозиция (если пациент не использует оптимизатор)
ПИ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Компактный. Многие ПИ многодозовые, некоторые однодозовые (каждая доза в отдельной упаковке) ■ Активируются вдохом, поэтому не нуждаются во внешнем источнике энергии ■ Не содержат пропеллент, поэтому не наносят вреда озоновому слою Земли, как ХФУ ■ В отличие от ДАИ не требуют координации вдоха и активации ингалятора ■ Большинство многодозовых ПИ снабжены счетчиком доз ■ Короткое время, затрачиваемое на ингаляцию 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Однодозовые ПИ требуют повторной загрузки перед каждой ингаляцией, что повышает риск ошибок. Для ингаляции каждой дозы нужно сделать два вдоха ■ ПИ могут приводить к высокому депонированию лекарства в ротоглотке, поскольку для активации ингалятора требуется большая скорость инспираторного потока ■ В некоторых ПИ высвобождение дозы зависит от скорости инспираторного потока. При низкой скорости, слишком медленном вдохе возможно плохое высвобождение дозы или полное отсутствие высвобождения лекарства из ингалятора ■ Прежде чем ингалировать лекарство, пациент должен сделать глубокий выдох до уровня функциональной остаточной емкости без ингалятора. Нельзя делать выдох в ингалятор, поскольку можно выдуть из ингалятора приготовленную дозу лекарства ■ Пациенты должны с самого начала делать мощный вдох, а не наращивать скорость вдоха постепенно ■ Риск недополучения дозы лекарства во время обострения ■ Более высокая стоимость по сравнению с ДАИ ■ После подготовки дозы для ингаляции следует держать ингалятор вертикально, во время ингаляции – вертикально или наклонив его горизонтально ■ Ингалятор необходимо хранить в сухом прохладном месте

* Суспензии и растворы.



Тип	Преимущества	Недостатки
Небулайзеры	<ul style="list-style-type: none"> Могут применяться в любом возрасте Вибрационный электронно-сетчатый небулайзер портативный и не нуждается во внешнем источнике электроэнергии Не требуется координация действий пациента Могут использоваться для ингаляции лекарств, которые не выпускаются в виде ДАИ или ПИ Не содержат пропеллента В отличие от пневматических компрессорных небулайзеров у небулайзеров, активируемых вдохом, дозиметрических и электронно-сетчатых небулайзеров потеря лекарственного препарата в окружающую среду значительно меньше Дозиметрические небулайзеры продуцируют аэрозоль только во время вдоха в течение заданного периода времени и отключаются после высвобождения дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Пневматические компрессорные небулайзеры для работы требуют источник энергии и компрессор Время ингаляции может значительно увеличиваться Суспензии небулизуются плохо Функциональные характеристики (эмитируемая доза и размеры частиц) могут существенно различаться для разных приборов В пневматических компрессорных небулайзерах часть лекарства теряется, диспергируясь в окружающую среду во время выдоха, при этом окружающие лица и медицинский персонал подвергаются воздействию лекарственного препарата Из-за потерь лекарства во многих пневматических компрессорных ингаляторах некоторый объем раствора не диспергируется (так называемый мертвый объем) При недостаточно тщательной обработке небулайзера существует риск бактериального загрязнения Новые типы небулайзеров (вибрационные электронно-сетчатые) имеют высокую стоимость

золя и соответственно респираторной фракции ингалируемых ЛС [19]. Например, некоторым ИГКС свойственно увеличение доли мелких частиц, которые не оседают в ротоглотке, а проникают глубоко в дыхательные пути. В результате перераспределения крупно- и мелкодисперсных фракций в аэрозоле может меняться эквивалентная доза ИГКС, его системная активность. В результате снижается риск побочных эффектов [20].

В большинстве европейских стран ДАИ-ХФУ полностью заменены на ингаляторы с другим пропеллентом. После 2013 г. ДАИ-ХФУ не будут использоваться в США.

При использовании ДАИ около 30–40% всех частиц аэрозоля, генерируемого ДАИ, находятся в пределах респираторных размеров (< 5 мкм). Преимуществами ДАИ являются портативность, удобство в использовании, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость [20]. Однако проведение ингаляции с помощью ДАИ сопряжено с определенными трудностями, в частности с необходимостью синхронизировать вдох с нажатием на баллончик. Как показали результаты клинических исследований, оптимальную технику ингаляции (правильное положение ингалятора, достаточно глубокий

выдох перед ингаляцией и достаточно мощный и глубокий вдох, начатый одновременно с распылением препарата, однократное нажатие на баллончик, задержка дыхания, ингаляция следующей дозы – не ранее чем через 1 мин после первой) соблюдали только 22% взрослых и 20% детей [9]. Метаанализ, проведенный M.G. Cochrane и соавт. [7], показал, что частота неадекватного использования ДАИ наблюдается у 8–54% всех больных БА. Даже при адекватном применении ДАИ в легкие поступает только 10–15% от номинальной дозы [21]. Дети младше 7 лет, пожилые люди, а также пациенты, не способные произвести адекватный маневр вдоха (при выраженной обструкции, заболеваниях, ограничивающих подвижность грудной клетки, и т.д.), не могут пользоваться ДАИ.

В настоящее время в ДАИ для стабилизации раствора ЛС применяется спирт. Именно поэтому необходимо предупреждать водителей о том, что использование ДАИ:

- не влияет на возможность управления автотранспортом;
- в выдыхаемом воздухе короткое время содержится алкоголь, и тест может быть ложноположительным;
- максимальное количество алкоголя в выдыхаемом воздухе

определяется через 30 с, но уже через 15–20 мин возвращается к исходному уровню;

- тест надо проводить через 15–20 мин после ингаляции;
- в крови алкоголь не определяется;
- побочных эффектов от содержания алкоголя не выявлено.

Спейсеры

Чтобы решить проблему координации вдоха с активацией ДАИ, было предложено использовать ДАИ с дополнительным устройством – спейсером. Это могут быть как простые приспособления, увеличивающие расстояние между ДАИ и ротоглоткой пациента, тем самым уменьшающие депонирование ЛС в ротоглотке и снижающие системную биодоступность, так и более сложные. Некоторые спейсеры снабжены односторонним клапаном (клапанные спейсеры), позволяющим пациенту ингалировать статичное облако аэрозоля. Клапанные спейсеры не требуют координации вдоха с активацией ингалятора и повышают депонирование ЛС в легких у тех пациентов, которые не могут добиться оптимальной координации при пользовании ДАИ [22, 23]. Спейсеры и клапанные спейсеры нельзя использовать с ДАИ-АВ. Спейсеры и клапанные спейсеры уменьшают нежелательное воз-



действие ЛС на ротоглотку и рекомендуются при назначении ИГКС. Тем не менее, поскольку орофарингеальное депонирование все же возможно, пациентам советуют полоскать рот после ингаляции ИГКС независимо от ингаляционного устройства. Смена типа спейсера означает смену системы доставки ЛС, поэтому рекомендуется титровать дозу ИГКС до минимально эффективной.

Спейсеры бывают двух объемов – малого (130–300 мл) и большого (600–800 мл). В некоторые из них встроен свисток, который подает сигнал при слишком быстром вдохе. Пациент должен научиться оптимальной технике ингаляции и делать вдох, не вызывающий звуковых сигналов. Некоторые спейсеры имеют обратный поток для улучшения доставки в дыхательные пути мелких частиц аэрозоля. В таких спейсерах до начала вдоха движение аэрозоля направлено от дыхательных путей, во время вдоха аэрозоль меняет направление движения в сторону ротовой полости. Некоторые ДАИ лицензированы для применения вместе с конкретным спейсером. Так, ДАИ-ГФА Серетид предназначен для использования со спейсерами Волюматик или Аэрочамбер, Кленил лицензирован в России для применения

с Джет-камерой, а в остальных странах Европы – со спейсером Аэрочамбер. ДАИ-ГФА Альвеско лицензирован для использования со спейсером Аэрочамбер. В табл. 2 перечислены наиболее распространенные спейсеры [10]. Основной недостаток спейсеров – большой объем, что снижает портативность ДАИ. Нередко пациенты перестают пользоваться спейсерами и ингалируют ЛС непосредственно из ДАИ. Еще одна причина вариабельности доз ЛС при использовании спейсеров – накопление электростатического заряда на пластмассовых стенках. Лабораторные исследования показали, что электростатический заряд снижает функциональные параметры спейсера, поскольку уменьшает дозу аэрозоля, попадающую в дыхательные пути пациента. Данный эффект особенно выражен у новых, только что приобретенных спейсеров. Как электростатический заряд влияет на клиническую эффективность аэрозольной терапии, не известно. Такое влияние проявляется по-разному в зависимости от препарата [24]. В настоящее время разрабатывается множество неэлектризующихся спейсеров.

Все страны постепенно переходят на использование Аэрочамбера,

который производится из пластмассы, не накапливающей электростатического заряда. Ингалятор Вортекс изнутри покрыт очень тонким металлическим слоем, что ослабляет статический заряд. Неэлектризующийся ингалятор Небучамбер сегодня на фармацевтическом рынке отсутствует.

Спейсеры применяются в течение многих месяцев, поэтому во избежание ухудшения функционирования клапана их следует периодически подвергать гигиенической обработке. Новые и уже используемые спейсеры рекомендуется мыть в слабом мыльном растворе жидкости для мытья посуды с последующим естественным просушиванием [25]. При такой обработке пластмасса покрывается детергентом, который снижает электростатический заряд, уменьшает потерю ЛС на стенках и улучшает его депонирование в легких [26]. Для разных спейсеров производители рекомендуют свои режимы обработки. В целом спейсеры следует мыть один раз в неделю или месяц. Высвобождение в спейсер сразу нескольких доз ЛС повышает его потерю в результате усиления турбулентности, поэтому каждая доза должна высвобождаться из спейсера и ингалироваться из него отдельно. Более того, каждую дозу следует ингалировать из спейсера немедленно после ее высвобождения. Отсрочка ингаляции снижает эмитируемую дозу: чем дольше ЛС находится в спейсере, тем больше частиц оседает на его стенках [27].

Дозирующие аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом

В 1990 г. был создан ДАИ-АВ – Аутохалер (Easy Breathe). В России он зарегистрирован под названием «Легкое Дыхание». Такое ингаляционное устройство было разработано для того, чтобы решить проблему плохой координации вдоха с активацией ингалятора при использовании стандартных ДАИ [45]. Особенностью подобной ингаляционной системы является наличие пружинного механизма, который взводится при

Таблица 2. Характеристики наиболее распространенных спейсеров

Спейсер*	Тип	Наличие клапана	Антистатик
Аэрочамбер Плюс	Малый объем	Есть	Нет
Аэрочамбер Макс	Малый объем	Есть	Есть
Оптичамбер	Малый объем	Есть	Нет
Вортекс	Малый объем	Есть	Есть
Волюматик	Большой объем	Есть	Нет
Бибихалер	Большой объем	Есть	Нет
Эйс	Большой объем/ обратный поток	Есть	Нет
Оптихалер	Большой объем/ обратный поток	Нет	Нет
ИнспирИзи	Непрозрачный резервуар/ обратный поток	Нет	Нет
Микроспейсер	Раздвижной	Нет	Нет
Синхро-Бриз	Раздвижной	Нет	Нет

* В России представлены не все виды спейсеров.



открытии колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 с происходит высвобождение фиксированной дозы препарата. Для активации ингалятора пациенту достаточно развить скорость вдоха около 10–25 л/мин. Эта характеристика устройства делает его доступным для большинства больных БА [28]. Ингалятор «Легкое Дыхание», содержащий беклометазона дипропионат, комплектуется небольшим спейсером-оптимизатором (объем 50 мл). Особенностью спейсера этого типа является возможность выполнять вдох без предварительного впрыскивания дозы ЛС в спейсер. Использование оптимизатора имеет большое значение для уменьшения орофарингеальной депозиции ЛС и, следовательно, риска развития нежелательных эффектов [9].

Порошковые ингаляторы

ПИ Спинхалер был разработан в 1968 г. для ингаляции высоких доз кромогликата натрия, содержащегося в капсулах.

Принцип действия ПИ заключается в том, что ингаляция ЛС осуществляется за счет силы вдоха пациента. Это исключает проблемы координации, характерные для ДАИ, и определяет широкое использование ПИ как средств доставки. Среди преимуществ ПИ можно отметить следующие:

- ✓ отсутствие пропеллентов (в отличие от ДАИ);
- ✓ отсутствие проблемы синхронизации;
- ✓ необходимая скорость вдоха 30–75 л/мин;
- ✓ низкая скорость выброса (фактически соответствует скорости вдоха);
- ✓ портативность, компактность;
- ✓ возможность использования у пациентов разных возрастных групп.

В ПИ препарат находится в чистом виде или в соединении с носителем (лактозой, бензоатом натрия) и является крупнодисперсным (около 60 мкм). Во время вдоха часть ЛС вместе с турбулентным потоком, проходя через устройство ингалятора,

измельчается до частиц респираторных размеров. Эти частицы сухого вещества аэродинамически более стабильны, чем частицы ДАИ, поскольку транспортируются в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства и обеспечивают большую депозицию ЛС в легких – до 40% [2].

Существуют два основных типа ПИ: многодозовые и однодозовые капсульные (Спинхалер, Роталер, Аэролайзер, ХандиХалер и др.).

Многодозовые ПИ представлены: ✓ ингаляторами, содержащими большое количество ЛС в резервуаре, которое дозируется пациентом при использовании ингалятора (Турбухалер, Новолайзер, Изихейлер, Твистхейлер, Циклохалер, Кликхалер); ✓ ингаляторы, ЛС для которых расфасовано заводским способом в блистеры внутри ингаляционного устройства (Мультидиск, Дискалдер) [10].

Все существующие ПИ функционируют за счет усилия вдоха большого (или инспираторного потока). В свою очередь инспираторный поток зависит от внутреннего сопротивления устройства и инспираторного усилия пациента. ПИ имеют разное внутреннее сопротивление [29]. Это означает, что для получения необходимой дозы препарата пациент должен сделать глубокий мощный вдох через ингалятор. Недостаточно мощный вдох – распространенная ошибка при использовании ПИ [13]. Именно поэтому при использовании капсульного ПИ важен инспираторный объем пациента. Необходимо сделать повторный вдох, чтобы убедиться, что получена вся доза препарата.

Каждый ПИ имеет минимальную пороговую скорость воздушного потока, при снижении которой дезагрегация будет недостаточной, что приведет к уменьшению эмитируемой дозы. При скорости вдоха ниже порогового значения терапевтического эффекта не

Таблица 3. Минимальные скорости инспираторного воздушного потока для различных порошковых ингаляторов

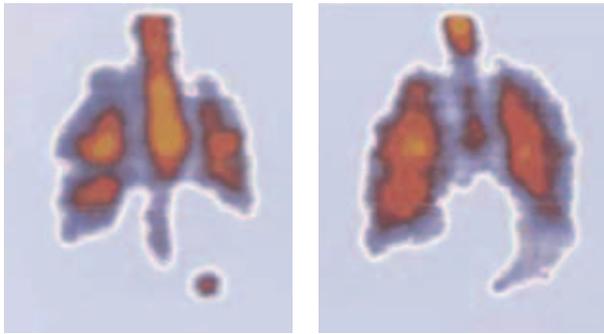
ПИ	Скорость, л/мин
Турбухалер	Минимальная – 30 Оптимальная – 60
Новолайзер	Минимальная – > 35
Дискус	Минимальная – 30
ХандиХалер	Минимальная – 30
Аэролайзер	Минимальная – > 60
Изихейлер	Минимальная – 28

будет совсем или он будет слабо выражен. В табл. 3 представлена минимальная пороговая скорость инспираторного воздушного потока для различных порошковых ингаляторов [18]. Например, показано, что Турбухалер дает некоторый клинический эффект при низкой скорости вдоха, но минимальная скорость для него ~ 30 л/мин, оптимальная ~ 60 л/мин. Новолайзер не высвобождает дозу при скорости вдоха < 35 л/мин. Изихейлер и Кликхалер эффективны при низких инспираторных скоростях. Для Дискуса и ХандиХалера минимальная скорость вдоха составляет 30 л/мин, для Аэролайзера > 60 л/мин. В исследованиях показано, что дети дошкольного возраста с БА иногда испытывают затруднения при использовании некоторых ПИ, поскольку не могут создать инспираторный поток необходимой мощности. К тому же инспираторный поток снижается при обострениях БА [10].

Среди ПИ, используемых для лечения БА, представляет интерес новый для России порошковый ингалятор Изихейлер, который является оригинальной разработкой компании «Орион Фарма» (Финляндия). В России в 2011 г. зарегистрированы, а с 2012 г. доступны Формотерол Изихейлер 12 мкг/120 доз и Будесонид Изихейлер 200 мкг/200 доз.

В других странах более 15 лет помимо названных применяются изихейлеры, содержащие сальбутамол и беклометазон.

Изихейлер – это дозирующий порошковый ингалятор с относи-



А

Б

Рис. 1. Депозиция частиц лекарственного вещества и его распределение в легких при ингаляции препарата с помощью ДАИ (а) и ПИ Изихейлер (б)

тельно высоким внутренним сопротивлением. Испытания *in vitro* показали, что доставка дозы происходит единообразно и точно, начиная с минимального потока при входе через ингалятор 28 л/мин [30, 31].

При ингаляции препарата из дозирующего порошкового ингалятора Изихейлера генерируются частицы размером более 5 мкм. Считается, что предпочтительный размер частиц ингаляционного препарата, обеспечивающий его равномерное распределение в крупных и дистальных бронхах, для взрослых 1–5 мкм [32], для детей 1,1–3 мкм [33, 34]. Чем больше таких частиц генерируется при ингаляции, тем эффективнее распределение препарата в легких. Использование Изихейлера обеспечивает лучшее распределение ЛС по сравнению с аэрозольными ингаляторами (рис. 1) [30].

В условиях *in vitro* определяли депозицию препаратов при использовании пяти моделей ПИ: Спирива ХандиХалер, Реленза Дискхалер, Сальбутамол Изихейлер, Пульмикорт Турбухалер и Форадил Аэролайзер. Эту депозицию сравнивали с величиной регионарной депозиции, полученной в ходе исследований *in vivo* со скинтиграфией.

Как показали результаты исследования, в условиях *in vitro* средний процент общей легочной депозиции препарата при использовании ингалятора Спирива

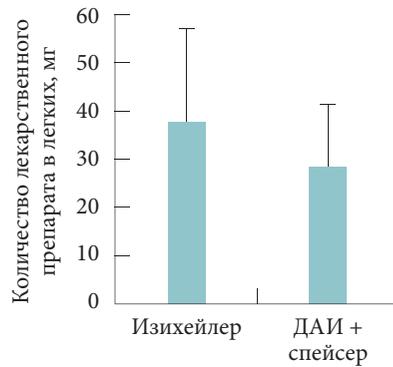


Рис. 2. Распределение в легких лекарственного препарата с помощью ПИ Изихейлер и ДАИ+спейсер

ХандиХалер составил $17,3 \pm 1,2$, Реленза Дискхалер – $22,6 \pm 1,1$, Сальбутамол Изихейлер – $29,0 \pm 1,1$, Пульмикорт Турбухалер – $28,0 \pm 3,0$, Форадил Аэролайзер – $21,7 \pm 1,2$. Установлена корреляция между величиной депозиции, полученной в условиях *in vitro*, и величиной регионарной депозиции, полученной в ходе исследований *in vivo*. Данное исследование продемонстрировало высокую (29%) легочную депозицию препарата с использованием изихейлеров, что выгодно отличает их от других ПИ [35].

Кроме того, проводилось сравнение депонирования в легких ЛС при ингаляции с помощью ПИ Изихейлер и ДАИ+спейсер у 12 здоровых добровольцев. Отмечено преимущество формы доставки Изихейлер (рис. 2) [36].

Техника использования ингалятора

Порядок применения ПИ Изихейлера, равно как и любого аэрозольного ингалятора, следующий:

1. Снять защитный колпачок ингалятора.
2. Встряхнуть устройство, удерживая его в вертикальном положении.
3. Нажать на устройство, медленно сдавливая его между большим и указательным пальцами до появления характерного щелчка, чтобы отмерить дозу лекарственного средства. Затем вернуть устройство в исходную позицию.

4. Сделать медленный выдох до комфортного уровня для опорожнения легких. Не делать выдох в ингалятор!

5. Вдох должен быть мощным с самого начала. Не следует постепенно наращивать скорость вдоха. Вдох необходимо продолжать до полного заполнения легких.

6. В конце вдоха вынуть ингалятор изо рта и сомкнуть губы. Задержать дыхание несколько возможно, но не менее 10 с, затем сделать выдох.

7. Дышать спокойно.

8. Если необходимо проингалировать еще 1 дозу препарата будесонид, повторить шаги 2–7.

9. Закрыть мундштук Изихейлера защитным колпачком.

Применение ингалятора Изихейлер: результаты клинических исследований

Основным преимуществом устройства Изихейлер является стабильная доставка одинаковой дозы ЛС, независимо от возраста пациента, тяжести течения БА или от того, как используется устройство. При постоянно стабильной дозе, доставляемой пациентом с помощью ингалятора Изихейлер, любые изменения в течении БА обусловлены самим заболеванием, а не дефектами дозирования. Это важно как для пациента, так и для врача-специалиста, назначающего ему противоастматические средства, поскольку позволяет достичь лучшего результата лечения заболевания [37].

Для оценки приверженности терапии был проведен метаанализ приемлемости устройства Изихейлер при лечении БА в сравнении с другими ингалирующими устройствами [38]. Были собраны данные по 9 клиническим исследованиям с участием 802 пациентов, применявших ЛС с помощью Изихейлера, ДАИ (со спейсерным устройством или без него) и ПИ Турбухалер и Дискхалер.

Предметом изучения стали пять аспектов:

- удобство использования;
- легкость обучения, как применять устройство;



- простота дозирования;
- легкость ингаляции;
- выбор устройства пациентом.

Терапевтическая эквивалентность Изихейлера с устройствами сравнения была подтверждена во всех исследованиях. Кроме того, результаты метаанализа показали, что устройству Изихейлер отдают предпочтение по всем анализируемым аспектам. Наиболее четко выраженным преимуществом устройства Изихейлер названо удобство использования ($p < 0,001$).

Общее предпочтение (выбор) также в значительной степени было в пользу устройства Изихейлер по сравнению с ДАИ + спейсер (87% против 7%, $p < 0,001$) и ингалятором Турбухалер (60% против 35%, $p < 0,01$) [39].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом в параллельных группах исследовании (35 клинических центров в Германии) сравнивали Изихейлер и Турбухалер по клинической эффективности, безопасности и приверженности лечению [40].

В исследовании участвовали 326 взрослых пациентов с БА, получавших ИГКС (159 больных использовали Изихейлер, 167 – Турбухалер). Больные получали 200 мг будесонида через Изихейлер или Турбухалер дважды в день в течение 8 недель, Бувентол (сальбутамол) Изихейлер по необходимости.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

- ✓ ингалирование будесонида через Изихейлер обладает такой же эффективностью, как и через Турбухалер;
- ✓ нет различий между группами в отношении побочных эффектов;
- ✓ высокая приверженность пациентов терапии отмечалась в группе, применявшей Изихейлер (по сравнению с группой, применявшей Турбухалер) (рис. 3) [39].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого в параллельных

группах исследования (32 центра в Финляндии, Швеции, Нидерландах) сравнивали клиническую эффективность, безопасность и приверженность лечению при использовании Изихейлера и Турбухалера у детей [41].

В исследовании участвовали 254 ребенка в возрасте 5–10 лет с неконтролируемой БА (123 пациента использовали Изихейлер, 131 – Турбухалер). Первые два месяца терапии применяли две ингаляции по 200 мкг будесонида через Изихейлер или Турбухалер два раза в день (800 мкг/день – период высокой дозы). В течение последующих четырех месяцев применяли по одной ингаляции 100 мкг будесонида через Изихейлер или Турбухалер два раза в день (200 мкг/день – период низких доз).

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

- ✓ Изихейлер по сравнению с Турбухалером продемонстрировал одинаковую эффективность при использовании высоких и низких доз будесонида;
- ✓ системные побочные эффекты были несколько выше в группе Турбухалера, чем в группе Изихейлера, в период высоких доз;
- ✓ наиболее высокая приверженность лечению отмечалась в группе Изихейлера (по сравнению с группой Турбухалера) (рис. 4) [40].

Преимущества Изихейлера:

- легкое и простое использование;
- высокоточное дозирование и доставка ЛС;
- точное определение счетчиком доз количества оставшихся доз;
- надежная терапия БА и ХОБЛ;
- эффективная бронходилатация даже при сниженной функции дыхания;
- выбор пациентов.

Формотерол Изихейлер и Будесонид Изихейлер

Как уже отмечалось, в России зарегистрированы Изихейлер Формотерол и Изихейлер Будесонид. В связи с этим целесообразно дать характеристику



Рис. 3. Приверженность терапии у взрослых при использовании Изихейлера

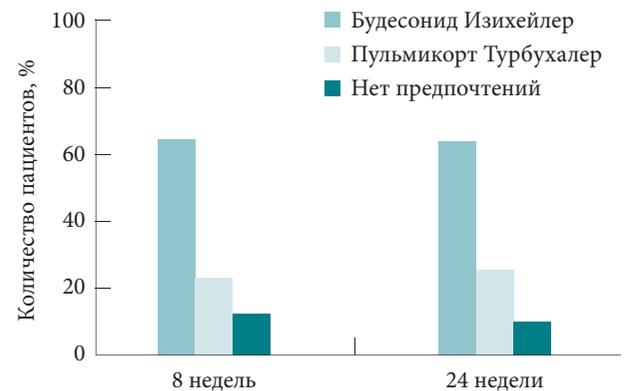


Рис. 4. Приверженность терапии у детей при использовании Изихейлера

фармакологических свойств этих препаратов, определить их место в терапии БА и показать преимущества использования гибкого дозирования формотерола и будесонида при их раздельном использовании посредством одного устройства.

Формотерол – бета-2-агонист длительного действия, обладает следующим спектром действия:

- ✓ бронходилатационный;
- ✓ антиаллергический (подавляет высвобождение гистамина, индуцированное аллергеном);
- ✓ улучшает мукоцилиарный клиренс (учащает движение ресничек мерцательного эпителия);
- ✓ уменьшает синтез лейкотриенов;
- ✓ снижает проницаемость капилляров.

Особо следует подчеркнуть потенцирование ДДБА эффектов ИГКС. Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаи-



модействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин после впрыскивания. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором. Благодаря этому продолжительность действия формотерола достигает 12 часов. Формотерол – полный бета-2-агонист, у него отсутствует антагонизм по отношению к КДБА.

Таким образом, для формотерола характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- ✓ быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- ✓ продолжительность эффекта в течение 12 часов;
- ✓ высокие эффективность и бета-2-селективность, обеспечивающие хороший профиль безопасности препарата;
- ✓ отсутствие антагонизма по отношению к КДБА (это очень важно при их сочетанном применении);
- ✓ отсутствие кумуляции в терапевтических дозах [41].

Представляют интерес результаты трех открытых рандомизированных двусторонне перекрестных исследований по сравнению ПИ Формотерол Изихейлер и Форадил Аэролайзер у 425 пациентов с БА и ХОБЛ. Было доказано, что эти две формы доставки с формотеролом оказались взаимозаменяемыми как по эффективности, так и по безопасности [42].

Будесонид является ИГКС и обладает следующим спектром действия:

- ✓ уменьшает выраженность воспаления в дыхательных путях (уменьшение и исчезновение воспалительной инфильтрации, снижение числа эозинофилов и тучных клеток, уменьшение продукции цитокинов и медиаторов воспаления) [43];
- ✓ восстанавливает поврежденную структуру эпителия бронхов [44];
- ✓ обеспечивает контроль над заболеванием (снижает выраженность симптомов БА и уменьшает риск обострений) [45].

Назначение ИГКС даже в низких дозах (будесонид 200 мкг/сут) позволяет снизить риск обострений БА в два раза.

Уникальной особенностью будесонида является способность подвергаться этерификации – образовывать внутри клеток конъюгаты (эферы в 21-м положении) с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой). Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая на 2–3 порядка превышает такую флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, мометазона фууроата. Благодаря конъюгации с длинноцепочечными жирными кислотами будесонид способен длительное время задерживаться внутри клеток, формируя своеобразное фармакологически неактивное депо. Высвобождаясь из связи с жирными кислотами и оставаясь при этом внутри клетки, будесонид связывается с рецептором и оказывает фармакологическое действие [46]. Препараты, которые задерживаются в легких благодаря образованию эфиров с жирными кислотами (будесонид и циклесонид), в меньшей степени проникают в системный кровоток. Этерификация ИГКС обеспечивает более длительную депозицию препаратов в клетках бронхиального эпителия. В результате такие препараты, как будесонид, можно назначать один раз в день при лечении больных с легким течением БА.

Будесонид имеет короткий период полувыведения и высокий системный клиренс. Считается, что чем короче период полувыведения и выше системный клиренс, тем более безопасен ИГКС. Будесонид – один из наиболее безопасных ИГКС. Благодаря способности к этерификации, короткому периоду полувыведения, высокому системному клиренсу этот препарат можно назначать детям (с шестимесячного возраста) и беременным, страдающим БА [47]. Будесонид

секретируется в грудное молоко в ничтожных количествах. Это единственный ИГКС, для которого убедительно доказана безопасность применения при грудном вскармливании [48].

Таким образом, будесонид сочетает в себе все свойства, необходимые для ИГКС. В силу умеренной липофильности будесонид быстро проникает в слизистую оболочку, за счет конъюгации с жирными кислотами длительно задерживается в ткани легких, обладает высокой глюкокортикостероидной активностью и превосходным профилем безопасности.

Современные руководства рекомендуют использовать в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой БА комбинацию ИГКС и ДДБА (формотерол или салметерол). Исследования показали, что добавление ДДБА к низким, средним или высоким дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль БА, чем увеличение дозы ИГКС. ДДБА и ИГКС рассматриваются как синергисты, поскольку усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровнях. Бета-2-агонисты способствуют транслокации комплекса глюкокортикоидов с рецептором в ядро клетки. К тому же в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. Противовоспалительный эффект достигается меньшими дозами ИГКС [49].

Ранее высказывалось мнение, что применение формотерола и будесонида в фиксированной комбинации обладает более высоким синергическим эффектом, чем их последовательная ингаляция. Синергизм ИГКС и ДДБА доказан достаточно давно для всех существующих представителей этих двух групп препаратов. Однако информации об особенностях эффекта каждой из молекул при последовательном или одновременном применении мы не нашли [50]. В руководстве GINA [3] говорится, что добавление ДДБА к ежедневно-



му применению ИГКС улучшает симптоматику, снижает ночные проявления БА, улучшает функцию легких, уменьшает частоту применения КДБА по сравнению с использованием только ИГКС. В том же документе сказано: «Контролируемые исследования показали, что доставка этих препаратов в одном ингаляторе столь же эффективна, как при применении каждого из препаратов по отдельности». Это позволяет устранить сомнения относительно синергизма раздельного применения формотерола и будесонида [50].

Важным шагом на пути совершенствования лечения БА стало гибкое дозирование двух компонентов этой схемы (формотерола и будесонида) при их раздельном использовании посредством одного устройства. Такой подход сохраняет логику последовательного применения бронхолитического и противовоспалительного средства и в то же время позволяет быстро управлять лечением (раздельное применение дозы каждого из компонентов), что важно при таком вариативном заболевании, как БА [51].

Ингаляторы, продуцирующие «мягкий» аэрозоль

В настоящее время выпускается только один ингалятор, продуцирующий «мягкий» аэрозоль, – Респимат Софт Мист. В основном он применяется в Германии для доставки комбинации фенотерола и ипратропия бромида (50 и 20 мкг в одной дозе соответственно). В России подобная форма доставки используется для ингаляций тиотропия бромида (2,5 мкг в одной дозе). Респимат расщепляет лекарственный раствор за счет механической энергии пружины. Пружина распрямляется, и раствор проталкивается через чрезвычайно тонкую форсунку. Это создает мельчайший туман. Минимальная скорость движения обеспечивает низкое депонирование во рту и глотке и относительно высокое в легких (~ 39%) [52, 53].

Таблица 4. Корректный выбор ингаляционного устройства для пациентов с хорошей и плохой координацией вдоха с активацией ингалятора

Хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Плохая координация вдоха с активацией ингалятора	
Скорость инспираторного потока			
≥ 30 л/мин	< 30 л/мин	≥ 30 л/мин	< 30 л/мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ + спейсер	–
ДАИ-АВ	–	ДАИ-АВ	–
ПИ	–	ПИ	–
Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер

Скорость инспираторного потока можно определить по кривой «поток – объем» во время спирометрии либо с помощью приборов, аналогичных IN-Check Dial.

Небулайзеры

Небулайзерная терапия – метод ингаляционной терапии, основанный на эффекте преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсный аэрозоль.

Современные небулайзеры не похожи на своих предшественников, но надежно выполняют основную функцию – дозированную продукцию аэрозоля из раствора лекарственного препарата [54].

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров: 1) компрессорные (струйные) – использующие струю газа (воздух или кислород);

2) ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла;

3) мембранные (mesh) – использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция [55, 56].

Особое значение небулайзеры имеют в лечении детей и лиц пожилого возраста, для которых простота метода позволяет обеспечить высокую эффективность терапии.

Показания для проведения небулайзерной терапии:

1. Недостаточная эффективность базовой терапии и необходимость введения более высоких доз препаратов, оказывающих бронхолитический эффект.

2. Плановая терапия персистирующей БА средней степени тяжести и тяжелого течения, когда контроль над заболеванием с помощью базовой терапии в стандартных дозах труднодостижим.

3. В качестве первого выбора при лечении средней степени тяжести и тяжелого обострения БА, затяжного приступа, астматического статуса до введения Эуфиллина.

4. В качестве первого выбора в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ (среднетяжелого и тяжелого течения).

5. Значение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 35% от должных величин.

6. Получение хорошего клинического эффекта и прироста ОФВ₁ на 12% и пиковой скорости выдоха на 15% через неделю после пробного курса небулайзерной терапии в стационарных или амбулаторных условиях.

Противопоказания для проведения небулайзерной терапии:

1. Легочные кровотечения и спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы легких.

2. Сердечная аритмия и сердечная недостаточность.

3. Индивидуальная непереносимость ингаляционной формы медикаментов [57].

Выбор ингаляционного устройства

Выбор ингалятора для конкретного лекарственного препарата определяется устройствами, применяемыми для доставки

пульмонология



данного препарата, а также способностью и желанием пациента использовать его правильно. ДАИ требуют хорошей координации вдоха с активацией ингалятора для оптимального депонирования лекарства, тогда как для ПИ необходим соответствующий инспираторный поток. В табл. 4 представлен порядок выбора ингаляционного устройства для больных с хорошей координацией вдоха и активацией ингалятора с достаточным инспираторным усилием [58]. К пациентам с плохой координацией вдоха и активацией ингалятора относятся дети и пожилые больные. В идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных ЛС [10]. С целью создания практических рекомендаций по выбору устройства для ингаляционной доставки лекарств М.В. Dolovich и соавт. [16] провели систематический обзор отобранных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в ходе которых сравнивалась эффективность различных типов ингаляционных устройств. В анализ было включено 131 исследование. Исследования были неоднородны по целям, дизайну и группам больных. Пациентов обучали правильно использовать ингаляционные устройства, что впоследствии строго контролировалось. Авторы приводят рекомендации по выбору ингаляционного устройства (ДАИ, ДАИ-АВ, ДАИ + спейсер/встроенный резервуар, ПИ, небулайзер малого раз-

мера) для различных препаратов (бета-2-агонистов, ИГКС, антихолинергических препаратов) в различных клинических ситуациях (отделении неотложной помощи, стационаре, амбулаторных условиях) при лечении БА и ХОБЛ. Во всех клинических ситуациях выбор ингаляционного устройства зависит от:

- ✓ способности пациента правильно использовать ингалятор;
- ✓ предпочтений пациента;
- ✓ наличия необходимого ЛС в виде конкретных ингаляционных устройств;
- ✓ объемной скорости вдоха (скорость воздушного потока, которую демонстрирует больной на вдохе, в л/мин);
- ✓ внутреннего сопротивления (респираторного сопротивления) устройства – скорость воздушного потока, необходимая для приведения ингалятора в действие или оптимальной ингаляции;
- ✓ возможности врача обучить больного правильному применению ингалятора и мониторирувать приобретенные навыки впоследствии;
- ✓ стоимости терапии и возможности ее компенсации страховыми компаниями.

Был сделан важный вывод: в идеале пациент должен использовать только один тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных ЛС. Это упрощает обучение больного и снижает вероятность ошибок [9]. Данное заключение соответствует рекомендациям Европейского респираторного общества и Международного обще-

ства по использованию аэрозолей в медицине при выборе ингаляционного устройства.

Заключение

Согласно клиническим рекомендациям основной путь введения лекарственных средств при БА – ингаляционный. Преимуществом ингаляционной терапии является создание высокой концентрации лекарства в дыхательных путях при минимальных системных нежелательных эффектах. Эффективность лечения ингаляционными препаратами во многом зависит от характеристики средства доставки и отношения пациента к ингалятору. Ингаляционные устройства, предлагаемые фирмами-производителями, способны удовлетворить самые разнообразные требования, предъявляемые как врачами, так и пациентами. При выборе ингалятора среди прочих факторов следует учитывать степень обструкции дыхательных путей у пациента, его навыки обращения с различными типами ингаляторов. Кроме того, при каждом визите следует проверять правильность проведения ингаляции.

ПИ Изихейлер обеспечивает высокую и стабильную легочную депозицию препаратов, отличается простотой обучения, меньшим количеством ошибок при использовании и высокой приверженностью лечению. Свободная комбинация формотерола и будесонида при последовательном применении так же эффективна, как при применении этих препаратов в одном ингаляторе. ☺

Литература

1. Asthma. Quick asthma facts and The faces of asthma, Geneva: World Health Organization, 2010. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report. 2007 // www.ginasthma.com.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2009 // www.ginasthma.org.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. М.: Российское респираторное общество, 2008. 108 с.
5. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. и др. Приверженность к ингаляционной терапии // Российский аллергологический журнал. 2011. № 1. С. 88–99.
6. Цой А.Н. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 3. С. 16–22.

Изихейлер

Формотерол
Будесонид



Выбор пациентов^{1,2}

- Порошковые ингаляторы, активируемые вдохом³
- Стабильное высокоточное дозирование⁴
- Эффективная бронходилатация даже при сниженной функции дыхания^{5, 6}
- Легко обучить, легко научиться, легко применять¹

1) Ahonen A, et al. Curr Ther Res Clin Exp 2000;61:61-73

2) Kurzawa R, et al. Pneumo Info 2009;2;5:1-8

3) Инструкции по препаратам Изихейлер будесонид, Изихейлер Формотерол

4) Palander A, et al. Clin Drug Invest 2000; 20:25-33

5) Koskela T, et al. Respir med 2000; 94:1229-1233

6) Malmberg LP, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:257-262

Будесонид Изихейлер: № регистрационного удостоверения ЛС-002227 от 20.10.2011
Формотерол Изихейлер: № регистрационного удостоверения ЛС-002226 от 30.09.2011



7. *Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al.* Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 2. P. 542–550.
8. *Авдеев С.Н.* Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких // *Consilium Medicum*. 2011. Т. 13. № 3. С. 36–42.
9. *Княжеская Н.П., Новиков Ю.К.* Влияние средств доставки ингаляционных препаратов на эффективность лечения бронхиальной астмы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2007. № 3. С. 37–41.
10. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. Клинические рекомендации // *Пульмонология*. 2011. № 6. С. 17–41.
11. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma // *Thorax*. 2008. Vol. 63. Suppl. 4. P. iv1–iv121.
12. *Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al.* Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care // *J. Aerosol Med.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 249–254.
13. *Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C. et al.* Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102. № 4. P. 593–604.
14. *Crompton G.K.* Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982. № 119. P. 101–104.
15. *Авдеев С.Н.* Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10. № 5. С. 255–261.
16. *Labiris N.R., Dolovich M.B.* Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 56. № 6. P. 588–599.
17. *Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J.* Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172. № 12. P. 1497–1504.
18. *Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al.* What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
19. *Синопальников А.И., Клячкина И.Л.* Пути оптимизации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии: субстанция, система доставки, пропеллент // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 4. С. 192–197.
20. *Самойленко В.А.* Влияние различных видов ингаляционных устройств на эффективность лечения бронхиальной астмы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012. № 1. С. 6–10.
21. *Жестков А.В., Косов А.И., Светлова Г.Н.* Короткодействующие β_2 -агонисты: механизмы действия и фармакотерапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // *Consilium medicum*. 2008. Т. 10. № 3. С. 99–103.
22. *Roller C.M., Zhang G., Troedson R.G. et al.* Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 2. P. 299–306.
23. *Devadason S.G., Huang T., Walker S. et al.* Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. № 6. P. 1007–1011.
24. *Lavorini F., Fontana G.A.* Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices // *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2009. Vol. 6. № 1. P. 91–102.
25. *Cohen H.A., Cohen Z., Pomeranz A.S. et al.* Bacterial contamination of spacer devices used by asthmatic children // *J. Asthma*. 2005. Vol. 42. № 3. P. 169–172.
26. *Piérart F., Wildhaber J.H., Vrancken I. et al.* Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. № 3. P. 673–678.
27. *Barry P.W., O'Callaghan C.* The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995. Vol. 40. № 1. P. 76–78.
28. *Локишина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В.* Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012. № 4. С. 41–45.
29. *Chrystyn H.* Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices // *Respiratory Drug Delivery. Europe 2009*. Vol. 1 / Ed. by R.N. Dalby, P.R. Byron, J. Peart et al. Richmond, VA, USA: Davis Healthcare International Publishing, Virginia Commonwealth University, 2009. P. 105–116.
30. *Vidgren M., Silvasti M., Vidgren P. et al.* Easyhaler multiple dose powder inhaler – practical and effective alternative to the pressurized MDI // *Aer. Sci. Technol.* 1995. № 8. P. 335–345.
31. *Palander A., Mattila T., Karhu M., Muttonen E.* In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers // *Clin. Drug Invest.* 2000. Vol. 20. № 1. P. 25–33.
32. *Esposito-Festen J.E., Zanen P., Tiddens H.A., Lammers J.W.* Pharmacokinetics of inhaled monodisperse beclomethasone as a function of particle size // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64. № 3. P. 328–334.
33. *Lindstroem M.* Particles in small airways: mechanisms for deposition and clearance. Thesis, Stockholm: Karolinska Institute, 2004. 52 p.
34. *Schuepp K.G., Jauernig J., Janssens H.M. et al.* In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants // *J. Aerosol Med.* 2005. № 18. P. 225–235.
35. *Delvadia R., Hindle M., Longest P.W. et al.* In vitro tests for aerosol deposition II: IVIVCs for different dry powder inhalers in normal adults // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2013. Vol. 26. № 3. P. 138–144.
36. *Newman S.P., Pitcairn G.R., Adkin D.A. et al.* Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by easyhaler dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer // *J. Aerosol Med.* 2001. Vol. 14. № 2. P. 217–225.



37. *Chrystyn H.* Closer to an 'Ideal Inhaler' with the Easyhaler® // *Clin. Drug Invest.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 175–183.
38. *Ahonen A., Leinonen M., Ranki-Pesonen M.* Patient satisfaction with Easyhaler compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: a meta-analysis // *Curr. Ther. Res.* 2000. Vol 61. № 2. P. 74–82.
39. *Schweisfurth H., Malinen A., Koskela T. et al.* Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler and Turbuhaler, in steroid-naïve asthmatic patients // *Res. Med.* 2002. Vol. 96. № 8. P. 599–606.
40. *Vanto T., Hamalainen K.M., Vahteristo M. et al.* Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children // *J. Aerosol Med.* 2004. Vol. 17. № 1. P. 15–24.
41. *Княжеская Н.П.* Атимос (формотерол): известный лекарственный препарат и новое средство доставки // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2006. № 4. С. 40–43.
42. *Haahela T., Happonen P., Makela M. et al.* Safety of the Formoterol Dry Powder Easyhaler in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Eur. Res. Dis.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 42–50.
43. *Barnes P.J.* Corticosteroid effects on cell signaling // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 2. P. 413–426.
44. *Laitinen L.A., Laitinen A., Haahela T.* A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 90. № 1. P. 32–42.
45. *Jackson D.J., Sykes A., Mallia P. et al.* Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 6. P. 1165–1174.
46. *Петровский Ф.И., Княжеская Н.П.* Будесонид в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2007. № 2. С. 43–46.
47. *Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. № 3. P. 392–395.
48. *Falt A., Bengtsson T., Kennedy B.M. et al.* Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 4. P. 798–802.
49. *Княжеская Н.П.* Терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора (SMART): актуальные вопросы и их решения // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2012. № 4. С. 19–22.
50. *Чучалин А.Г., Визель А.А., Леценко И.В. и др.* Результаты российского наблюдательного исследования ФРИСТАЙЛ (Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой) // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2011. № 2. С. 21–26.
51. *Визель А.А.* Возможности свободной комбинации формотерола и будесонида в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2011. № 3. С. 14–18.
52. *Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al.* Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices // *Chest.* 1998. Vol. 113. № 4. P. 957–963.
53. *Steed K.P., Towse L.J., Freund B., Newman S.P.* Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from the prototype III hand held multidose Respimat nebulizer // *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997. Vol. 5. P. 55–61.
54. *Татарский А.Р., Бобков Е.В., Бабак С.Л.* Роль небулайзеров в терапевтической практике // *Consilium medicum.* 2007. Т. 9. № 3. С. 70–77.
55. *Hess D.R.* Nebulizers: principles and performance // *Respir. Care.* 2000. Vol. 45. № 6. P. 609–622.
56. *Dhand R.* Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // *Respir. Care.* 2002. Vol. 47. № 12. P. 1406–1416.
57. *Зарембо И.А.* Небулайзерная терапия хронической обструктивной патологии легких: методические рекомендации для врачей. СПб., 2003. 48 с.
58. *Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C.* Inhaler choice in primary practice // *Eur. Respir. Rev.* 2005. Vol. 14. № 96. P. 117–122.

Modern inhaler devices for asthma patients

Ye.P. Terekhova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p._terekhova57@mail.ru

In this review, classification and characteristics of modern inhalation delivery systems are presented. Advantages and disadvantages of inhaler devices and factors affecting particles deposition in the respiratory tract are specified. Principles of selection of the delivery system are described with regard to the patients' age, obstruction severity and internal resistance of the device. The author introduces the novel delivery system – formoterol and budesonide dry powder inhaler, Easyhaler.

Key words: asthma, inhalation delivery systems, a dry powder inhaler Easyhaler, formoterol, budesonide

Пульмонология



Экзогенные аллергические альвеолиты: современные подходы к диагностике и терапии

Е.П. Терехова

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p._terekhova57@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы распространенности экзогенных аллергических альвеолитов, проблемы классификации и особенности патогенеза заболевания. Проанализированы современные способы диагностики и дифференциальной диагностики экзогенных аллергических альвеолитов и методы терапии.

Ключевые слова: экзогенные аллергические альвеолиты, этиологические факторы, диагностика, фармакотерапия

Введение

Экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА) – группа заболеваний, характеризующихся аллергическим диффузным поражением альвеолярных и интерстициальных структур легких и возникающих в ответ на повторную ингаляцию антигенов пыли органического и неорганического происхождения и применение лекарственных средств.

В литературе встречаются другие названия данного заболевания: гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический бронхиолоальвеолит, интерстициальный гранулематозный пневмонит, экзогенный

легочный гранулематоз, диффузная пневмопатия.

Первое упоминание об опасности вдыхания мучной пыли было сделано О. Magnus в 1555 г. В 1713 г. отчетливую связь между ингаляцией органической пыли и заболеваниями человека установил В. Ramazzini – основатель медицины профессиональных заболеваний. J.F. Campbell в 1932 г. описал клиническую картину заболевания у пяти фермеров, у которых после работы с влажным заплесневелым сеном появлялись симптомы острой респираторной инфекции. Первая форма заболевания получила название «легкое фермера». Позднее подобную

клиническую картину наблюдали у трех больных, занимавшихся разведением голубей. Вторая по значению форма заболевания – «легкое любителей птиц» – в 1965 г. была описана С. Reed.

Термин «экзогенный аллергический альвеолит», предложенный J. Перус в 1967 г., впоследствии был принят во всей Европе. Он несет в себе важную информацию: указание на проникновение антигенов из внешней среды, характеристику аллергического (иммунологического) патогенеза заболевания, преимущественную анатомическую локализацию патологического процесса [1].

Эпидемиология

Распространенность ЭАА зависит от профессии, бытовых условий, географических особенностей региона, экологической обстановки. Определить, у какого процента пациентов, контактирующих с «виновным» агентом, разовьется ЭАА, очень сложно. Тем не менее большинство экспертов полагают, что примерно от 5 до 15% лиц, подвергшихся экспозиции высокой концентрации этиологи-



ческого агента, заболевают гиперчувствительным пневмонитом. Распространенность ЭАА среди людей, контактирующих с низкими концентрациями «виновного» агента, пока не определена.

ЭАА чаще болеют жители сельской местности. По данным разных авторов, «легкое фермера», «легкое птицевода», «легкое голубевода» и т.д. наблюдается соответственно у 4–8% лиц, занятых в сельском хозяйстве, у 5–7% работающих на птицефабриках, у 3% голубеводов, у 8% рабочих деревообрабатывающей промышленности, у 5% занятых в производстве солода [2]. В Финляндии и Швеции частота ЭАА, требующих госпитализации, составляет 4 случая на 10 000 фермеров. Во Франции и США фермеров с ЭАА, по данным опросов, 4%, по данным серологических исследований – 1% [3].

Большинство (80–95%) больных ЭАА не курят. Бытует мнение, что у курильщиков подавлен ответ иммунной системы на антигенное раздражение. Не исключено, что курение снижает ответ иммуноглобулинов при ингаляции антигена, влияя на продукцию цитокинов и ослабляет функцию макрофагов [4].

ЭАА чаще встречается у мужчин, чем у женщин (1,2:1), и впервые отмечается в возрасте 40–60 лет. Считается, что атопические заболевания не увеличивают риск возникновения ЭАА.

ЭАА развивается не у всех лиц, находящихся в одинаковых условиях. В связи с этим возникло предположение о роли генетических факторов. Описаны семейные случаи ЭАА. Отмечена частая встречаемость HLA-Bg (Human Leucocyte Antigens, человеческие лейкоцитарные антигены) у больных с «легким фермера» и «легким голубевода». А. Самарена и соавт. [5] в своей работе показали, что число гаплотипов HLA-DR и HLA-DQ в группе больных ЭАА «легкое фермера» сравнительно выше, чем среди работающих на фермах, но не отличается от общей популяции.

Скорее всего восприимчивость отдельных любителей птиц и голубеводов к заболеванию не имеет генетически детерминированного механизма, связанного с HLA.

В настоящее время рассматривается роль вирусов в возникновении и развитии ЭАА. Предположительно, развитию ЭАА способствует вирусная инфекция. В ряде случаев вирусные антигены обнаруживаются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и легочных биоптатах больных ЭАА. В экспериментальной работе G. Gudmundsson и соавт. [6] было показано, что респираторный синцитиальный вирус и вирус Сендай стимулировали развитие ЭАА. Развитие вирусной инфекции на фоне патологического процесса при ЭАА может реализовываться через способность вирусов изменять функциональную способность альвеолярных макрофагов, снижать активность фагоцитирующих клеток, стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов, то есть влиять на иммунные реакции организма [7].

В разных странах и регионах преобладают разные типы ЭАА. Так, в Великобритании среди форм ЭАА «легкое любителя волнистых попугайчиков» развивается у 2–5% владельцев домашних птиц. В США «легкое пользующихся кондиционерами и увлажнителями» составляет 15–70% всех вариантов ЭАА. В Японии на летний тип ЭАА, этиологически связанный с ростом гриба *Trichosporon cutaneum*, приходится 75% всех типов. В крупных промышленных центрах (в том числе в Москве) основными причинами заболевания являются птичьи и грибковые (*Aspergillus* spp.) аллергены [8].

На сегодняшний день число больных ЭАА составляет около 3% всех пациентов пульмонологического профиля [2].

Этиология

Активное изучение ЭАА началось в 1960-х гг. Тогда было выделено

более 20 видов ЭАА в зависимости от этиологических факторов. Позднее этиологические факторы были детализированы, а перечень ЭАА расширен до 51 варианта [9]. На данный момент известно свыше 300 этиологических факторов, способных вызывать ЭАА. И это не окончательная цифра. Видимо, увеличение количества этиологических форм ЭАА зависит от изменений окружающей среды и диагностических возможностей медицинских центров [1]. Этиологические варианты ЭАА приведены в табл. 1 [2]. Факторы, играющие этиологическую роль в возникновении ЭАА, условно можно разделить на 5 групп.

1. Бактериальные (термофильные актиномицеты, *Bacillus subtilis*, *Micropolyspora faeni* и др.).

2. Грибковые (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cryptostroma corticale*, различные плесневые грибы).

3. Белковые антигены животного происхождения (сывороточные белки и экскременты кур, голубей, попугаев и других птиц, крупного рогатого скота, свиней, антигены долгоносика амбарного обыкновенного (*Sitophilus granaries*), клещей (*Dermaphagoides pteronyssinus*, *Euroglyphus maynei*), пыль рыбной и пшеничной муки, пыль, содержащая частицы шерсти животных, экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота (лекарственный препарат Адиурекрин)).

4. Антигены растительного происхождения (опилки дуба, кедра, коры клена, красного дерева, заплесневелая солома, экстракты кофейных зерен; пыль, содержащая частицы хлопка, льна, конопля и др.).

5. Медикаментозные антигены (противомикробные, противовоспалительные, противопаразитарные препараты, ферменты – трипсин, химотрипсин, стрептаза, R-контрастные вещества, лекарственные вещества белкового происхождения).

Контакт с ингаляционными аллергенами носит преимущественно

пульмонология



Таблица 1. Основные этиологические варианты ЭАА

Заболевание	Источник патогенного воздействия (экспозиции)	Этиологические агенты
Легкое фермера	Плесневое сено, силос, зерно	Термофильные актиномицеты: <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>T. candidus</i> , <i>T. sacchari</i> , <i>Saccharomonospora viridis</i>
Легкое птицеведа, голубоведа	Пыль от экскрементов и перьев птиц, сыворотка птиц (голубей, кур, попугаев, канареек, уток, лесных птиц)	Белки сыворотки, полисахариды, ферменты экскрементов
Легкое солодообрабатывающего рабочего	Плесневый ячмень, солод	<i>Aspergillus clavatus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Легкое выращивающих грибы (шампиньоны)	Плесневый компост грибов	<i>Microspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
Легкое сыродела	Плесень сыра	<i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Penicillium casei</i>
Багассоз (болезнь рабочих, перерабатывающих сахарный тростник)	Плесневый сахарный тростник	<i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
Сабероз (заболевание рабочих, занятых в производстве пробки)	Плесневая пробка	<i>Penicillium frequentans</i>
Легкое мукомолов	Зараженная долгоносиком пшеничная мука	<i>Sitophilus granarius</i>
Заболевания, вызванные обработкой дерева: коры клена, красного дерева (секвойоз), древесной массы красного кедра, или туи канадской, болезнь «буковой дробленки»	Опилки, пульпа дерева	<i>Cryptostroma corticale</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Alternaria tenuis</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Заболевания, вызванные применением аэрационных систем и систем увлажнения	Загрязненные микроорганизмами вода и воздух	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Naegleria gruberi</i> , <i>Pullularia</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Flavobacterium</i>
Летний тип альвеолита	Сезонное загрязнение атмосферы микробами	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Легкое жителей Новой Гвинеи	Соломенные крыши	<i>Streptomyces olivaceus</i>
Заболевание рабочих, перерабатывающих красный перец	Плесневые стручки перца	<i>Mucor stolonifer</i> , <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Rhizopus nigricans</i>
Заболевания, связанные с производством детергентов	Ферменты детергентов	<i>Bacillus subtilis</i>
Легкое работающих с рыбной мукой	Рыбная мука	Белки рыбы
Легкое нюхающих Адиурекрин (при несахарном диабете)	Порошок гипофиза свиней и крупного рогатого скота	Белки свиней и крупного рогатого скота
Легкое скорняка	Шерсть животных	Шерсть животных
Альвеолит, вызванный молоком	Молоко	Белки молока
Заболевания рабочих вивариев	Экскременты и шерсть животных	Белки и ферменты животных
Альвеолиты, вызванные низкомолекулярными соединениями	Химические соединения	Диизоцианаты, тримелитиковый ангидрид, соли тяжелых металлов
Заболевания, вызванные применением медикаментов	Лекарственные препараты	Соли золота, амиодарон, нитрофурановые препараты, антибиотики, препараты антимитотического действия
Альвеолит владельцев бассейнов	Водные резервуары	<i>Acanthamoeba</i> , <i>Aspergillus</i>
Альвеолит обработчиков кофейных зерен	Кофейная пыль	Растительная пыль
Альвеолит обрабатывающих пеньку (пеньковая лихорадка)	Экстракт (пыль) конопли	Растительная пыль
Альвеолит шлифовальщиков риса	Рисовая пыль	Растительная пыль



венно профессиональный характер. ЭАА способен развиваться у тех, кто работает в следующих отраслях:

- сельское хозяйство: птицеводческие хозяйства, животноводческие комплексы, зерновые хозяйства, заготовка кормов, парниковые хозяйства и др.;
- пищевая промышленность: производство пива, молочных продуктов, дрожжей, сыров и др.;
- текстильная и швейная промышленность: обработка меха, хлопка, конопли, льна;
- химическая и фармацевтическая промышленность: производство моющих средств, пластмасс, красителей, лекарственных препаратов, витаминов;
- деревообрабатывающая промышленность: обработка древесины, производство бумаги (контакт с применяемыми для обработки древесины пентахлорфенолами) и др. [10].

Самые важные из этих агентов – термофильные актиномицеты и антигены птиц. В сельскохозяйственных районах ведущими причинными агентами являются термофильные актиномицеты – бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов. Они встречаются в почве, компосте, воде, кондиционерах. Наиболее распространены виды термофильных актиномицетов, ассоциированные с ЭАА: *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Эти микроорганизмы размножаются при температуре 50–60 °С, то есть в тех условиях, которые достигаются в отопительных системах или при гниении органического материала. Термофильные актиномицеты ответственны за развитие «легкого фермера», багассоза (заболевание легких у работающих с сахарным тростником), «легкого лиц, выращивающих грибы», «легкого лиц, пользующихся кондиционерами» и др.

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками – гамма-глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез голубей, попугаев, индеек, канареек и других птиц. Люди, ухаживающие за этими птицами, заболевают при постоянном контакте с ними. Протеины свиней и коров также могут вызывать ЭАА. Примером является заболевание, развивающееся у больных несхарным диабетом, нюхающих порошок гипофиза, – «легкое лиц, нюхающих Адиурекрин».

Среди грибковых антигенов при ЭАА наибольшее значение имеет *Aspergillus* spp. Различные виды *Aspergillus* связаны с развитием таких заболеваний, как «легкое варщиков солода», «легкое сыроваров», сабероз (развивается у тех, кто работает с корой пробкового дерева), а также «легкое фермера», «легкое лиц, пользующихся кондиционерами». *Aspergillus fumigatus* может стать причиной развития ЭАА у городских жителей, поскольку встречается в сырых непроветриваемых теплых помещениях.

Примером ЭАА, связанных с реактогенными химическими соединениями, является заболевание у лиц, занятых в производстве пластмасс, полиуретана, смол, красителей. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрид.

В последние годы чаще стали встречаться медикаментозные аллергические альвеолиты. Выраженными аллергенными свойствами обладают прежде всего гормональные препараты белкового происхождения (в частности, инсулин, Адиурекрин), ферменты (трипсин, химотрипсин, стрептаза, дезоксирибонуклеаза, урокиназа). Однако часто медикаментозные аллергические альвеолиты развиваются вследствие необоснованного применения пенициллина и других антибактериальных препаратов. Развитию медикаментозных аллергических альвеолитов способствует получившая широкое

распространение полипрагмазия. Она усугубляется в результате самолечения больных, которые при любом недомогании применяют антибиотики, сульфаниламиды и другие препараты [2].

Патогенез

Необходимым условием развития ЭАА является ингаляция антигенного материала с частицами определенного размера в достаточной дозе в течение определенного периода. Чтобы произошла депозиция антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах, частицы антигена должны иметь размер менее 5 мкм. Однако заболевание может развиваться и при абсорбции растворимых антигенов с частицами больших размеров, осевших в проксимальных отделах бронхиального дерева. Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигенного материала, не заболевают ЭАА. Важная роль в развитии гиперчувствительного пневмонита принадлежит другим факторам, прежде всего индивидуальной иммунологической реактивности, интенсивности мукоцилиарного транспорта, активности фагоцитоза, осуществляемой макрофагами, сопутствующим воспалительным процессом в легких.

ЭАА справедливо считают иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации аллергических и аутоиммунных реакций Гелла Кумбса (Gell Coombs)). Имеет значение и неиммунное воспаление.

Иммунокомплексные реакции (3-й тип) играют важную роль на ранних этапах развития ЭАА. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и иммуноглобулина (Ig) класса G. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом

пульмонология



и повышением сосудистой проницаемости. Образование ИК приводит к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги. Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)). Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Доказательствами развития иммунокомплексных реакций при ЭАА являются:

- сроки воспалительного ответа после контакта с антигеном (4–8 часов);
- обнаружение высоких концентраций преципитирующих антител IgG в сыворотке и ЖБАЛ больных;
- обнаружение в гистологическом материале легочной ткани при остром ЭАА иммуноглобулина, компонентов комплемента и антигенов, то есть всех составляющих ИК;
- классические кожные реакции Артюса у больных ЭАА, вызываемые высокоочищенными препаратами «виновных» антигенов;
- повышение числа нейтрофильных лейкоцитов в ЖБАЛ после ингаляционных провокационных тестов.

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4⁺-Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8⁺-Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через

24–48 часов после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно ФНО-альфа, индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма-интерфероном, секретиремым активированными лимфоцитами CD4⁺. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, а следовательно, к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу [11–13]. Доказательствами реакций 4-го типа являются:

- наличие Т-лимфоцитов памяти как в крови, так и в легких больных ЭАА;
- гистологическое подтверждение при подостром и хроническом течении ЭАА в виде гранулем, лимфомоноцитарных инфильтратов и интерстициального фиброза.

На моделях животных с экспериментальным ЭАА показано, что для индукции заболевания необходимо присутствие Т-лимфоцитов CD4⁺.

Гистологические изменения

Гистологические изменения зависят от стадии заболевания.

Острая форма ЭАА характеризуется отеком интерстициальной ткани легких, инфильтрацией альвеол и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и макрофагами. Пенистые альвеолярные макрофаги преобладают внутри альвеол, а лимфоциты – в интерстиции. Макрофаги с пенистой цитоплазмой, окруженные мононуклеарными клетками, патогномичны для ЭАА. На ранних стадиях ЭАА

обнаруживают интраальвеолярный фибринозный и белковый выпот. Нередко морфологические изменения затрагивают и бронхиолы, что приводит к развитию облитерирующего бронхиолита, образованию лимфатических фолликул перибронхиальных воспалительных инфильтратов.

Для подострой стадии болезни характерно образование эпителиоидноклеточных неказеозных гранулем, которые могут быть обнаружены в 67–90% случаев. Гранулемы при ЭАА отличаются от саркоидозных менее правильной формой (при саркоидозе их называют штампованными из-за схожести друг на друга), нечеткими границами, меньшими размерами, наличием большего количества лимфоцитов, утолщениями альвеолярных стенок, диффузными лимфоцитарными инфильтратами. Гранулемы обычно разрешаются в течение 6 месяцев при отсутствии повторного контакта с антигеном. При ЭАА некроз в центре гранулем отсутствует, тогда как при саркоидозе иногда выявляются гиалиновые, а при туберкулезе – казеозные некрозы. Наблюдаются различия и в расположении гранулем. При саркоидозе они располагаются в интерстициальной ткани легких и подслизистом слое крупных бронхов, а также пери- и интраваскулярно. Для ЭАА наиболее характерно расположение гранулем в интерстиции легких. Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при ЭАА, хотя все элементы триады выявляют не всегда.

Хроническую стадию ЭАА отличает преобладание пролиферативных процессов. Увеличение клеточных и неклеточных элементов соединительной ткани способствует формированию интерстициального и внутриальвеолярного фиброза. Замещение эластических волокон проколлагеновыми и коллагеновыми приводит к коллагенизации интерстициальной стромы легких.



Гранулемы трансформируются в соединительнотканную структуру. Для хронической стадии ЭАА характерно наличие телец Шаумана с отложением кальция и железа. Иногда такие тельца могут достигать значительных размеров. Формируются вторичная рубцовая эмфизема легких, кистозные изменения. Легкое приобретает сотовидное строение. Морфологическая картина становится аналогичной той, которая наблюдается при других формах фиброзирующих альвеолитов, в частности при идиопатическом (ИФА). В стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений при ЭАА утрачивается, что следует учитывать при диагностике.

Такая морфологическая картина при хронической форме болезни очень похожа на патологические изменения при ИФА [14, 15].

Клиническая картина

Клиническая симптоматика ЭАА зависит от степени антигенности причинного аллергена, массивности и продолжительности антигенного воздействия, особенностей макроорганизма (генетические факторы, иммунный ответ).

Эти факторы и определяют течение болезни – острое, подострое, хроническое.

Острая форма ЭАА обычно развивается после массивной экспозиции антигена в домашних, производственных или окружающих условиях через 4–8 часов после контакта. Отмечаются следующие варианты течения:

- гриппоподобный: озноб, повышение температуры тела, кашель, одышка, миалгии, артралгии, тошнота, головная боль, слабость. При аускультации – жесткое дыхание;
- пневмонииеподобный: признаки выраженной интоксикации, одышка смешанного типа с явлениями дыхательной недостаточности, кашель сухой или со скудной слизистой мокротой, боль в груди. При аускультации легких выслушивается крепитация,

более выраженная в базальных отделах. На обзорных рентгенограммах грудной клетки – зоны паренхиматозной инфильтрации;

- бронхитический: сухой непродуктивный кашель, сопровождающийся экспираторной одышкой и сухими рассеянными или свистящими хрипами в легких [16].

В случае прекращения контакта с антигеном перечисленные симптомы могут исчезать без лечения в течение 24–72 часов. Однако если контакт с причинным агентом продолжается, обычно ставится ошибочный диагноз. Диагностируют грипп, острую респираторную вирусную инфекцию, пневмонию, острый бронхит, диссеминированный туберкулез легких, бронхиальную астму. По данным Е.И. Шмелева, при анализе частоты диагностических ошибок у больных ЭАА, находившихся под наблюдением отдела гранулематозных болезней легких ЦНИИТ РАМН в течение 15 лет, в 63% случаев начальный диагноз ошибочен [1]. При проведении противопоказанных при ЭАА лекарственных воздействий (в первую очередь антибактериальная терапия) острая форма болезни принимает прогрессирующее течение и прогноз заболевания становится более серьезным.

Подострая форма развивается при менее интенсивной хронической экспозиции «виновных» антигенов, чаще в профессиональных или бытовых условиях. Наглядный пример – ЭАА, возникающий при контакте с домашними птицами. Основные симптомы – одышка при физической нагрузке, быстрая утомляемость, кашель со слизистой мокротой, субфебрильная температура тела, снижение аппетита, похудание. Типичен в этих случаях «феномен понедельника»: острые проявления наблюдаются в дни после отдыха, а к концу рабочей недели исчезают или протекают менее заметно. В легких, обычно в базальных отделах,

Острая форма экзогенного аллергического альвеолита характеризуется отеком интерстициальной ткани легких, инфильтрацией альвеол и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и макрофагами.

выслушивается мягкая крепитация. Дифференциальный диагноз проводится с саркоидозом и другими интерстициальными заболеваниями легких.

Хроническая форма ЭАА может развиваться при длительной ингаляции пыли и невысокой дозе ингалируемого антигена (например, если больной держит дома одну или двух птиц). Нераспознанный или нелеченый подострый ЭАА способен перейти в хроническую форму. Иногда хроническая форма развивается без предшествовавшей острой формы ЭАА и прогрессирует даже после прекращения контакта с антигеном. Характерным симптомом хронической формы альвеолита является прогрессирующая одышка при физической нагрузке, периодически сопровождающаяся анорексией и выраженным снижением массы тела. Больные жалуются на кашель, общее недомогание, повышенную утомляемость, слабость. Температура тела часто остается нормальной. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление 2-го тона над легочной артерией, тахикардия, набухание шейных вен, периферические отеки. Незаметное начало симптомов и отсутствие острых эпизодов нередко затрудняют диагностику: ЭАА сложно отличить от других интерстициальных заболеваний легких, в частности от ИФА. Тахипноэ и крепитация также часто выявляются при хрони-



ческом ЭАА. Свистящие хрипы могут наблюдаться при обструкции дыхательных путей, но не являются характерным признаком заболевания, однако у некоторых пациентов способны привести к ошибкам при диагностировании. При хроническом течении ЭАА часто отмечается синдром гипертрофической остеоартропатии (концевые фаланги пальцев рук напоминают барабанные палочки), что предвещает неблагоприятный исход заболевания [17].

Диагностика

Анамнез. Необходимо уделять внимание профессии и роду занятий заболевших, выявлять возможный источник аллергена в быту и на производстве. При острой форме заболевания каждый контакт с антигеном проявляется сходной клинической картиной, при хронической форме четкой связи между контактом с антигеном и обострением нет.

Кожные пробы при ЭАА нельзя считать ни чувствительными, ни специфичными, поэтому в настоящее время для диагностики данного заболевания они применяются крайне редко. Так, при проведении проб с антигенами термофильных актиномицетов и многих плесневых грибов часто наблюдаются ложноположительные результаты, поскольку эти антигены вызывают неспецифическое раздражение кожи. Кожные пробы можно проводить при заболеваниях, вызванных сывороточными белками. При проведении кожных проб выявляется феномен Артюса, развивающийся в течение 4–6 часов

и указывающий на взаимодействие антигена, антител IgG и компонента.

Провокационный ингаляционный тест. Ингаляционные тесты впервые были проведены J. Williams (1963) в клинике Brompton. Ему удалось воспроизвести симптомы острого ЭАА. Аэрозоли для тестов были приготовлены из пыли и экстрактов заплесневелого сена, экстрактов актиномицетов из заплесневелого сена. В каждом случае болезнь «воспроизводилась» у фермеров, имевших ЭАА в анамнезе.

Сегодня не существует доступных коммерческих стандартизированных, высокоочищенных, специфичных антигенов для провокационных тестов, равно как и стандартизированных методов для проведения тестов или надежных показателей «доза – ответ». У чувствительных пациентов после теста иногда наблюдаются выраженное обострение заболевания и значительная гипоксемия. Поскольку ингаляция антигена способна привести к резкому ухудшению состояния, требующему госпитализации и внутривенного введения глюкокортикостероидов (ГКС), провокационные пробы проводят только в специализированных лабораториях. Результаты тестов оценивают по снижению жизненной емкости легких (ЖЕЛ), увеличению числа лейкоцитов в крови, повышению температуры тела. Постановка диагноза ЭАА редко требует проведения таких процедур. Однако когда необходимо убедительно доказать причинный фактор заболевания (по экономическим или социальным причинам), провокационные тесты проводятся. Один из вариантов таких тестов – наблюдение за пациентом в естественных профессиональных или бытовых условиях. Повторный контакт с антигеном в естественных условиях – это простой и относительно безопасный способ диагностики ЭАА. На определенный период полностью исключают контакт больного с «виновным» антиге-

ном, затем больного возвращают в среду естественного контакта с этим антигеном. До и после контакта проводят физикальное обследование, рентгенографию грудной клетки и спирометрию. Отмечено, что результаты провокационных ингаляционных тестов в естественных условиях отличаются высокой специфичностью и не сопровождаются серьезными осложнениями [18].

Лабораторные исследования. Изменения в клиническом анализе крови у больных ЭАА зависят от остроты течения болезни и ее стадии. Для острой формы характерен лейкоцитоз, в среднем до $12\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, иногда – $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Нередко отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. У некоторых больных определяется умеренная эозинофилия. Гиперэозинофилия, как правило, имеет место при ЭАА, вызванном грибами рода *Aspergillus*. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), но в 31% случаев этот показатель достигает $20\text{--}40$ мм/ч и в 8% превышает 40 мм/ч [8]. Нередко выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда – уровень общего IgA. Достаточно часто повышается уровень общей лактатдегидрогеназы, что может свидетельствовать об активности воспалительного процесса в паренхиме легких. У больных с хронической формой ЭАА выявляют умеренное повышение активности ревматоидного фактора. При исследовании белковых фракций определяется диспротеинемия (гипергаммаглобулинемия) [19]. Характерный признак ЭАА – появление в сыворотке преципитирующих антител, обычно IgG [20]. Выявить специфические антитела можно с помощью метода двойной диффузии по Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментных методов (ELISA, ELIEDA). Присутствие в сыворотке преципитирующих антител к какому-либо антигену полностью не до-

При острой форме экзогенного аллергического альвеолита каждый контакт с антигеном проявляется сходной клинической картиной, при хронической форме четкой связи между контактом с антигеном и обострением нет.



казывает его участия в патогенезе заболевания, а лишь свидетельствует о контакте с антигеном и развитии иммунного ответа, который может не проявляться клинически. Преципитирующие антитела выявляются у 90% больных с «легким фермера» в острой стадии. После прекращения контакта с антигеном антитела обнаруживаются в сыворотке в течение 1–3 лет. При хроническом течении преципитирующие антитела часто не выявляются. Возможны и ложноположительные результаты. Специфические антитела обнаруживаются в сыворотке 50% здоровых людей, постоянно контактирующих с тем или иным аллергеном, вызывающим ЭАА [17]. Таким образом, присутствие преципитирующих антител не всегда подтверждает диагноз ЭАА, а их отсутствие не исключает наличия заболевания. Однако обнаружение специфических антител может помочь в диагностике ЭАА, когда имеется предположение о наличии ЭАА, построенное на клинических данных, а природа «виновного» агента не ясна.

Рентгенологическая картина. Изменения, выявляемые у больных ЭАА, зависят от формы болезни (острая, подострая, хроническая). При острой форме отмечается усиление легочного рисунка без четких границ, локальные затемнения по типу инфильтрации. Рентгенологическая картина в 20% случаев может быть в норме при острой форме ЭАА. Рентгенологические изменения при острой форме ЭАА обычно разрешаются в течение 4–6 недель при отсутствии повторного контакта с «виновным» аллергеном. При подострой форме ЭАА наблюдается снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», выявляются распространенные узелково-сетчатые затемнения диаметром 2–5 мм. При хронической форме ЭАА выявляют хорошо очерченные линейные тени, выраженные интерстициальные изменения, узелковые затемнения, умень-

шение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях – картину «сотового легкого».

Наиболее ценную информацию можно получить при помощи компьютерной томографии (КТ), особенно высокого разрешения. КТ выявляет невидимые при обычной рентгенографии узелковые затемнения, зоны «матового стекла», картину «сотового легкого». КТ показывает нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей и кистозные просветления диаметром от 2 до 20 мм с толстыми неровными стенками, обычно располагающимися несколькими слоями субплеврально. С помощью КТ признаки «сотового легкого» выявляют в 70% случаев. Для сравнения: этот показатель при обзорной рентгенографии составляет 15–30%.

Функциональные тесты. Результаты исследования функции внешнего дыхания зависят от стадии процесса и выраженности фиброза. Изменения показателей функциональных легочных тестов при остром течении ЭАА обычно появляются через 6 часов после экспозиции антигена и демонстрируют рестриктивный тип нарушения вентиляции. Изменения функции внешнего дыхания иногда могут протекать двухфазно: немедленные изменения по обструктивному типу, включая снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), снижение коэффициента Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) (форсированная жизненная емкость легких). Эти изменения сохраняются около часа, а через 4–8 часов меняются на рестриктивный тип вентиляции: уменьшение легочных объемов – общей емкости легких, ЖЕЛ, функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких. Коэффициент Тиффно – в пределах нормальных значений, возможно снижение максимального среднеэспираторного потока (МСЭП 25–75), что свидетельствует о наличии обструкции на уровне мелких

дыхательных путей. При хроническом ЭАА наиболее характерным изменением является также рестриктивный синдром, имеющий тенденцию к прогрессированию – снижению статических объемов легких. Иногда при хронических изменениях уменьшается эластическая отдача, что говорит об обструкции дыхательных путей при эмфиземе. Примерно у 10–25% пациентов обнаруживают признаки гиперреактивности дыхательных путей. Наличие корреляции между изменениями функций внешнего дыхания и прогнозом ЭАА не установлено. Пациенты с выраженными функциональными изменениями могут полностью выздороветь. В то же время у больных с небольшими функциональными дефектами в дебюте заболевания впоследствии можно наблюдать прогрессирующее течение заболевания с развитием фиброза и обструкции мелких дыхательных путей.

Наиболее чувствительным функциональным изменением является диффузионная способность легких (ДСЛ). Ее снижение – один из ранних признаков заболевания. Выраженность изменений ДСЛ может служить предиктором морфологической картины: выявлена достоверная корреляция между диффузионной способностью и выраженностью гистологических изменений, однако исходная ДСЛ не предсказывает дальнейшее течение ЭАА и ответ на противовоспалительную терапию. ДСЛ также является хорошим предиктором кислородного транспорта: ее снижение свидетельствует о выраженности десатурации во время физической нагрузки. Нарушение газообмена обычно отражает гипоксемию в покое, усугубляющуюся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент $P(A-a)O_2$ и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение CO_2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания наблюдается нормальное напряжение O_2 в арте-

пульмонология



риальной крови, но отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки.

Исследование легочно-сердечной гемодинамики. Результаты исследования гемодинамики малого круга кровообращения у больных ЭАА методом эходоплерокардиографии показывают, что у больных с хронической формой болезни по мере прогрессирования патологического процесса происходят изменения в правых отделах сердца. Это проявляется гипертрофией или дилатацией правого желудочка и умеренным повышением давления в легочной артерии. Впоследствии формируется хроническое легочное сердце [2].

Ценным изотопным методом признано позитронное томографическое сканирование легких после ингаляции диэтилен-триаминпентаацетата, меченного технецием-99 (^{99m}Tc -DTRA). Данный метод позволяет оценить проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и диффузного альвеолярного повреждения. Повреждение альвеол при интерстициальных заболеваниях легких отражает снижение клиренса технеция (^{99m}Tc), меченного DTRA, из легких в кровь.

Бронхологическое исследование. Бронхоскопия не имеет самостоятельного значения при ЭАА. Нередко при бронхоскопии наблюдается умеренный катаральный бронхит, реже – небольшое количество слизистого секрета. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – важнейший диагностический метод при ЭАА, позволяющий получить для исследования клетки и жидкость из нижних отделов дыхательных путей. Перечислим его преимущества:

- возможность получить материал из большего количества альвеол, чем при биопсии;
- относительная неинвазивность;
- возможность многократного повторения;
- безопасность.

Общее число осложнений при БАЛ не превышает 0–3% по срав-

нению с 7% при трансбронхиальной биопсии и 13% – при открытой биопсии легких. БАЛ имеет диагностическую значимость, позволяет оценить течение и прогноз ЭАА, мониторировать активность воспалительного процесса при терапии заболевания. Во многих случаях БАЛ позволяет обнаружить увеличенное число клеточных элементов (примерно в 5 раз) с преобладанием лимфоцитов, которые могут составлять от 20–30 до 70–80% общего числа всех клеток БАЛ. Лимфоциты представлены в основном Т-клетками, большинство из которых являются лимфоцитами CD8⁺. Соотношение CD8⁺/CD4⁺ при ЭАА не превышает 1:2, тогда как в норме составляет 1,2:1–1,6:1, а при саркоидозе – не менее 2:1. Подобная картина БАЛ характерна для подострого и хронического течения ЭАА. Если лаваж проведен в течение 3 суток после контакта с «виновным» антигеном, то состав БАЛ может быть совсем иным – с повышенным количеством нейтрофилов без сопутствующего лимфоцитоза. Часто в БАЛ при ЭАА отмечается и повышенное содержание тучных клеток. Их количество может превышать нормальный уровень в десятки раз. Как правило, тучные клетки выявляются при недавней экспозиции с антигеном (не позднее 3 месяцев). Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза. При подостром течении ЭАА в БАЛ могут присутствовать плазматические клетки.

Диагностическое и прогностическое значение имеют и неклоточные компоненты БАЛ. При ЭАА в БАЛ наблюдается значительное повышение циркулирующих иммунных комплексов, уровня IgG, IgA и IgM, причем отношение IgG к альбумину в БАЛ выше, чем в сыворотке, что, вероятно, связано с местной продукцией иммуноглобулинов. Альбумин также может иметь определенное значение. Содержание

альбумина в БАЛ у больных альвеолитом значительно повышается, причем уровень альбумина тесно связан с лимфоцитозом в БАЛ, индексом сканирования с галлием-67 и ДСЛ.

Липидный состав БАЛ, отражающий систему сурфактанта, при ЭАА существенно изменяется: снижается общий уровень фосфолипидов, меняется соотношение их фракций, уменьшается отношение фосфатидилгликоля к фосфатидилинозитолу. Одним из наиболее популярных маркеров активности при ЭАА является другой компонент сурфактанта – протеин сурфактанта А (SP-A). Его содержание в БАЛ при ЭАА значительно снижено.

К другим неклоточным компонентам БАЛ, позволяющим оценить активность воспалительного процесса при ЭАА, относятся продукты секреции альвеолоцитов 2-го типа (муцин-антигены KL-6), фибробластов (проколлаген-3-пептид и гиалуронан), тучных клеток (гистамин и триптаза), эндотелиальных клеток (ангиотензинпревращающий фермент), компонентов внеклеточного матрикса (фибронектин и витронектин).

Открытая биопсия легких (ОБЛ) является «золотым диагностическим стандартом» при ЭАА и позволяет не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания и возможный ответ на терапию. Диагностическая информативность ОБЛ превышает 94%, общее число осложнений – около 5–19%, летальность – 3%. Биопсию производят из нескольких участков: из участков с наибольшими изменениями, по данным рентгенографии или КТ, и из участков с относительно сохранной паренхимой. Обычно берется 2–4 образца из верхней и нижней доли легкого. Язычковые сегменты и средняя доля в меньшей степени подходят для биопсии, поскольку в них обычно развиваются застойные явления или фиброз, не связанный с диффузным заболеванием легких. Кроме обычных морфоло-



гических и бактериологических/ вирусологических исследований, биопсийные материалы могут использоваться для иммунофлуоресцентного, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований. Это необходимо учитывать уже при заборе материала, поскольку каждое исследование требует специального приготовления и фиксации образцов. Помимо качественной оценки биопсии предложены специальные балльные системы для количественной оценки биопсий, которые учитывают выраженность клеточных воспалительных реакций, фиброза, десквамации, «сотовых» изменений. Такая оценка позволяет стандартизировать оценку биопсийных образцов и более точно установить стадию развития заболевания.

Видеосопровождаемая биопсия легких (ВСБЛ) – менее инвазивный метод биопсии, приобретающий все большую популярность в последнее время. ВСБЛ позволяет выполнить забор такого же числа и размера образцов, как и при ОБЛ, получить информацию в 95% случаев. Однако при ВСБЛ сокращаются продолжительность дренажа плевральной полости, длительность пребывания больных в стационаре и число осложнений процедуры (около 9%). Во многих клинических и исследовательских центрах отмечается тенденция к повышению доли числа ВСБЛ за счет уменьшения процедур ОБЛ и медиастиноскопии.

Трансбронхиальная биопсия (ТББ) используется для диагностики таких заболеваний, как саркоидоз, ЭАА, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией и без нее. Преимущество ТББ – большая безопасность по сравнению с ОБЛ, недостаток – малый размер получаемого образца, а следовательно, меньшая информативность. Осложнения при ТББ не превышают 7%, летальность практически нулевая. *Чрескожная пункционная биопсия (ЧКПБ)* – еще один ин-

вазивный метод диагностики. Процедура выполняется специальной режущей иглой типа Silverman под местной анестезией. Информативность ЧКПБ при интерстициальных заболеваниях легких – около 70%, число осложнений – до 30%, летальность нулевая. Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия выполняется лишь у небольшой части больных ЭАА.

Объем необходимых исследований в амбулаторных условиях включает:

- клинический анализ крови;
- анализ мочи;
- рентгенографию органов грудной полости в прямой и боковой проекциях;
- спирографию;
- перфузионную скинтиграфию легких и компьютерную томографию (по показаниям).

В стационарных условиях приведенный перечень дополняется детальным исследованием показателей, характеризующих:

- иммунный статус больного (включая определение преципитирующих антител);
- углубленное исследование вентилиционной способности легких (общая плетизмография, определение диффузионной способности легких, газов крови);
- фибробронхоскопию – проведение диагностического БАЛ с последующим изучением его клеточного состава и ряда иммунологических показателей. При отсутствии противопоказаний во время фибробронхоскопии выполняется чрезбронхиальная биопсия легкого. В тех случаях, когда чрезбронхиальная биопсия неинформативна, а болезнь имеет тенденцию к прогрессированию, необходимо решать вопрос о видеоторакоскопической или открытой биопсии легкого. Исследование пациентов с ЭАА проводится только в специализированном пульмонологическом отделении или центре, оснащенном современной диагностической аппаратурой [10].

Группа исследователей из Америки, Европы, Японии поставила перед собой задачу разработать диагностические критерии для гиперчувствительного пневмонита. Для получения статистически достоверных диагностических критериев с февраля 1998 г. по сентябрь 2001 г. был обследован 1061 пациент. В результате проведенных исследований выявлено шесть статистически достоверных диагностических критериев:

1. Воздействие «виновного» антигена.
 2. Возникновение симптомов спустя 4–8 часов после воздействия антигена.
 3. Крепитация в легких при физикальном обследовании.
 4. Повторяющиеся симптомы эпизодов заболевания (рецидивы симптомов).
 5. Выявление преципитирующих антител в сыворотке крови.
 6. Снижение массы тела.
- «Золотым стандартом» в диагностике ЭАА являются:
- исследование БАЛ;
 - проведение компьютерной томографии высокого разрешения [21].

Национальный институт сердца, легких и крови, Институт редких болезней и Национальный институт здоровья 10 и 11 мая 2004 г. организовали встречу, на которую пригласили исследователей, чтобы выработать рекомендации по улучшению диагностики и лечения ЭАА. Рабочая группа отметила необходимость в улучшении документации по изучению частоты и распространенности ЭАА в популяционных исследованиях и предложила классифицировать заболевание как рецидивирующее или постепенно развивающееся, а не острое, подострое и хроническое.

Будущие исследования должны включать больных с клиническими проявлениями, которые четко характеризуют стадии ЭАА. Больных без симптомов, но подвергшихся такому же контакту, следует включать в контрольную группу [22].

пульмонология



Рабочая группа рекомендует следующее.

1. Установить многоцентровое сотрудничество с определенными государственными структурами, заинтересованными в изучении ЭАА, улучшить распознавание, диагностику и лечение болезни, включающие сканирование и биопсию для улучшения клинических и лабораторных исследований.

2. Определить факторы риска организма человека (генетические и окружающей среды), влияющие на возникновение и естественное течение болезни. Исследовать генную регуляцию продукции воспалительных цитокинов и других маркеров заболевания.

3. Установить разумную, приемлемую, проверенную систему определения ЭАА, отражающую отличия в дизайнах исследований. Например, определение ЭАА, используемое в эпидемиологических исследованиях популяции высокого риска, будет отличаться от такового, используемого в гистологических анализах и сканировании. Исследование ЭАА будет улучшено при определении гистологических критериев, особенностей контакта с антигенами и лучшей характеристики фенотипов болезни (рецидивирующий или постепенно развивающийся).

4. Изучить обоснованность применения биомаркеров как при контакте, так и при развитии болезни. Назальный лаваж, индуцированная мокрота, конденсат выдыхаемого воздуха, периферическая кровь, БАЛ, мононуклеарные клетки в анализах пролиферации антиген-специфических лимфоцитов могут представлять собой дополнительные диагностические и исследовательские возможности при ЭАА.

5. Разработать и поддержать популяционные исследования, особенно в эндемичных районах, чтобы понять внешнесредовые и клинические особенности этих случаев. Для этого потребуются междисциплинарная оценка кон-

такта, научная экспертиза аэрозоля для понимания связи «контакт – доза – ответ».

6. Определить естественное течение болезни в контексте других заболеваний, таких как астма. Изучить взаимоотношение иммунного и клинического ответа между ЭАА и симптомами верхних дыхательных путей.

7. Разработать набор стандартизированных антигенов, способных вызывать ЭАА, и сделать их доступными для клиницистов и исследователей как для диагностики, так и для научных исследований патогенеза.

8. Использовать КТ высокого разрешения для перспективной оценки и исследований по длительному наблюдению при ЭАА и других заболеваниях, вызванных органической пылью.

Осложнения

Прогрессирование интерстициального фиброза, редукция сосудистого русла легких приводят к повышению давления в малом круге кровообращения, формированию легочного сердца в далеко зашедших стадиях болезни. Кровохарканье, плевриты, пневмотораксы для ЭАА не характерны.

Исходы ЭАА

Прекращение контакта с причинным объектом, раннее установление диагноза и адекватное лечение обычно способствуют полному выздоровлению. В тех случаях, когда одно из упомянутых условий не соблюдено, болезнь приобретает подострое, а затем хроническое течение. Как уже отмечалось, хроническая форма ЭАА по течению практически не отличается от таковой ИФА [23, 24].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз нужно проводить с пневмониями, бронхиальной астмой, диссеминированными поражениями легких (милиарным туберкулезом, альвеолярным и метастатическим раком, саркоидозом, бронхолегочным аспергиллезом

и другими фиброзирующими альвеолитами).

Диагноз «пневмония» («двусторонняя пневмония») – наиболее частая диагностическая ошибка. Можно выделить следующие признаки, отличающие бактериальную пневмонию от ЭАА:

- связь начала заболевания с простудным фактором (в большинстве случаев) или возникновение пневмонии как осложнения других заболеваний. Начало ЭАА обусловлено ингаляцией органической или неорганической пыли, обладающей антигенными свойствами, или приемом внутрь, в ингаляциях или парентерально лекарственных средств, приобретающих в организме человека свойства антигена;
- особенности клинических проявлений пневмонии: кашель, боль в груди, признаки общей интоксикации. У больных экзогенным аллергическим альвеолитом наряду с упомянутыми клиническими признаками имеет место инспираторная одышка, доминирующая в клинической картине;
- аускультация выявляет крепитацию (мелкопузырчатые хрипы) над областью поражения (локальные) при пневмонии. У больных острой формой ЭАА крепитирующие хрипы выслушиваются обычно над всей поверхностью легких;
- отсутствие прогрессирующих рестриктивных нарушений вентилиционной способности легких, существенного снижения диффузионной способности легких у больных пневмонией и наличие упомянутых нарушений у больных ЭАА, особенно при переходе болезни в подострую или хроническую форму;
- бактериологическая идентификация возбудителя пневмонии в мокроте (бронхиальном смыве) в диагностических титрах;
- четкое определение на рентгенограммах органов грудной полости у больных пневмонией границ пневмонической инфильтрации (сегмент, сегменты, доля, доли). У больных ЭАА



рентгенологические изменения (интерстициальные, инфильтративные, очаговые) не имеют четких границ;

- эффективность противомикробной и противовоспалительной терапии при пневмонии и неэффективность (противопоказана) при ЭАА;
- быстрая положительная динамика клинических проявлений и рентгенологических изменений у больных ЭАА на фоне глюкокортикостероидной терапии [2].

Из-за острого начала болезни, сопровождающегося одышкой, кашлем и хрипами в легких, необходимо проводить дифференциальную диагностику с бронхиальной астмой.

У отдельных больных ЭАА из-за сходства рентгенологических изменений приходится дифференцировать острую форму с милиарным туберкулезом. Милиарный туберкулез легких отличается от ЭАА отсутствием связи с внешними антигенами (для милиарного туберкулеза важен контакт с туберкулезными больными), более выраженной тяжестью и длительностью течения заболевания, особенностью рентгенологических проявлений (при милиарном туберкулезе тени обычно располагаются равномерно по всем легочным полям, их намного больше и они отчетливее, чем при ЭАА), положительными серологическими и кожными реакциями с туберкулезным антигеном, отсутствием в сыворотке крови повышенных титров преципитирующих антител к какому-либо экзоаллергену, который может привести к ЭАА. Различия между ЭАА, бронхиальной астмой и милиарным туберкулезом представлены в табл. 2.

Раковое поражение отличается от ЭАА отсутствием связи заболевания с воздействием экзогенного аллергена, неуклонным прогрессированием и более тяжелым течением заболевания, особенностями рентгенологических признаков поражения легких, отсутствием в сыворотке крови

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ЭАА

Признаки	ЭАА	Бронхиальная астма	Милиарный туберкулез легких
Наследственность	Редко	Часто	Редко
Время появления симптомов после контакта с аллергеном	Через 4–8 часов	Через несколько минут	–
Лихорадка	Умеренная, недлительная	Отсутствует	Выраженная, длительная
Интоксикация	Небольшая	Отсутствует	Выраженная
Кашель	Сухой, выраженный	Сухой, приступообразный	Сухой, частый
Одышка	Выраженная, смешанного типа	Выраженная, обструктивного типа, с удушьем	Смешанного типа
Хрипы в легких	Мелкопузырчатые, влажные, крепитирующие, рассеянные	Рассеянные, сухие, свистящие	Мелкопузырчатые, влажные, рассеянные
Изменение состава крови	Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз	Эозинофилия	Нейтрофилез, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, значительное увеличение СОЭ
Рентгенологические изменения	Мелкие очаговые тени, снижение прозрачности легочной ткани, «матовое стекло»	Эмфизема легких	Обильные мелкоочаговые тени на всей поверхности легких
Функция внешнего дыхания	Рестриктивный и обструктивный тип нарушения	Обструктивный тип нарушения	Чаще рестриктивный тип нарушения
Гипоксемия	Умеренная	Выраженная	Выраженная
Кожные аллергические пробы	Отрицательные	Положительные	Положительные туберкулиновые пробы
IgE общий и специфический	Норма	Значительно повышен	Норма
Специфические преципитирующие антитела IgG	Часто определяются	Отсутствуют	Отсутствуют
Другие данные	–	–	Часто наличие микобактерий туберкулеза в мокроте

преципитирующих антител к какому-либо аллергену.

Дифференциальную диагностику проводят с не связанным с профессией саркоидозом, при котором поражаются не только легкие, но и другие органы, развивается гиперкальциемия, рентгенологически в грудной клетке часто выявляются увеличенные

прикорневые лимфоузлы, имеется гистологическое подтверждение саркоидозного процесса.

ЭАА следует дифференцировать от бронхолегочного аспергиллеза, который обычно сочетается с бронхиальной астмой. При рентгенологическом обследовании в легких обнаруживают переходящие несегментарные тени.



Повторные обострения заболевания приводят к образованию проксимальных бронхоэктазов. В анализе крови и мокроты отмечают повышенное содержание эозинофилов. Кожные пробы и провокационные тесты с аллергенами аспергилл положительные.

Дифференциальную диагностику ЭАА следует проводить с другими формами фиброзирующих альвеолитов, в частности с ИФА. Основным признаком, отличающим эти две формы фиброзирующих альвеолитов, является известный причинный фактор, вызвавший заболевание при ЭАА, и неизвестный – при ИФА. Инспираторная одышка может иметь место при обоих заболеваниях, но при ИФА это доминирующий признак, практически определяющий всю клиническую картину. Кашель при обоих заболеваниях сухой или со скудной слизистой мокротой. У одной трети больных ЭАА имеет место бронхоспазм. Наличие этого признака практически исключает ИФА. Эти и другие признаки, отличающие ЭАА от ИФА, представлены в табл. 3.

Лечение

К основным принципам лечения больных ЭАА относят:

- элиминацию аллергена;
- подавление иммунного воспаления;
- лечение дыхательной недостаточности.

Прекращение контакта с аллергеном, меры, направленные на элиминацию антигена из организма, определяют эффективность последующих лечебных мероприятий [25]. Элиминационных мероприятий иногда бывает недостаточно для полного выздоровления: состояние пациентов может быть средним или тяжелым при длительной и массивной экспозиции антигена. Такие случаи являются абсолютным показанием к назначению базисной терапии, то есть ГКС. Основные механизмы противовоспалительного дей-

ствия ГКС заключаются в ингибировании миграции лимфоцитов и моноцитов в ткань легких, нарушении высвобождения цитокинов, супрессии иммунного ответа.

Вопрос о начальной дозе ГКС и длительности лечения решается индивидуально в зависимости от остроты процесса, степени выраженности клинических проявлений, возраста, массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Длительность приема ГКС зависит от быстроты обратной динамики клинических проявлений болезни, рентгенологических изменений и нарушений иммунологических показателей. Многие больные ЭАА положительно отвечают на терапию ГКС [26]. Начальная доза ГКС обычно не превышает 1 мг на 1 кг массы тела (в пересчете на преднизолон), но может быть и меньше. Продолжительность терапии ГКС в острой фазе ЭАА обычно не превышает 1 месяц, при подострой фазе – не менее 3 месяцев. В течение этого периода обычно достигается положительная клиническая и рентгенологическая динамика [1].

Высокие дозы ГКС вызывают множество побочных явлений. Развиваются метаболические и эндокринные осложнения: сахарный диабет, остеопороз, подавление функции надпочечников, нарушение водного и электролитного обмена, развитие желудочных язв, задняя субкапсулярная катаракта, психологические нарушения, миопатия. Стероидная миопатия нарушает функцию диафрагмы и межреберных мышц, приводя к снижению силы и выносливости дыхательной мускулатуры, что также вносит вклад в развитие диспноэ. Был описан успешный опыт использования более безопасной схемы ГКС при ЭАА: терапия преднизолоном 40 мг в течение 5 дней с после-

дующим переходом на небулайзерную терапию Пульмикортом 4 мг/сут в течение 1 недели и 2 мг/сут в течение 3 месяцев. Использование ингаляционных ГКС (Пульмикорт Турбухалер, циклесонид, беклометазон, содержащие ультрамелкодисперсные частицы) в сочетании с системными (таблетированными) ГКС позволяет уменьшить дозу последних, а при длительном поддерживающем лечении – заменить их ингаляционными. Такая лечебная тактика позволяет избежать многочисленных побочных эффектов, свойственных системным ГКС [2].

При нарушениях бронхиальной проходимости (около 30% больных ЭАА испытывают приступы затрудненного дыхания) целесообразно назначать бронходилатирующие средства (предпочтительны ингаляционные бета-2-агонисты и антихолинергические препараты).

В остром и подостром периодах эффективны экстракорпоральные методы. Наиболее доступным из них является плазмаферез [27]. Показаниями к его проведению являются:

- высокая степень активности патологического процесса, неуклонно прогрессирующее течение, резистентное к проводимой терапии;
- наличие сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ожирение и др.), ограничивающих применение ГКС;
- возникновение побочных эффектов и осложнений после медикаментозного лечения при хроническом течении болезни (язва желудка, остеопороз и др.);
- выраженные нарушения иммунного статуса (высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, дисбаланс показателей клеточного иммунитета).

Применение 2–3 сеансов плазмафереза с удалением средних объемов плазмы (до 1000 мл) 1 раз в неделю существенно повышает эффективность терапии



системными ГКС и снижает потребность в высоких дозах ГКС. Эффективность плазмафереза, как, впрочем, и ГКС, снижается по мере формирования «сотового легкого».

При резистентности заболевания к ГКС или при наличии противопоказаний к их применению

целесообразно использовать азатиоприн.

Азатиоприн – цитостатический препарат, относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов,

подавляет синтез антител, оказывает мощное противовоспалительное действие: блокирует синтез простагландинов, уменьшает проникновение лимфоцитов, нейтрофилов в очаг воспаления. Назначается по 150 мг/сут в течение 1,5 месяцев, далее 4–6 месяцев сначала

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки ЭАА и ИФА (частота признаков в %)

Признаки	ЭАА	ИФА
Связь начала заболевания с причинным фактором	Обычно известна	Неизвестна
Инспираторная одышка	60–95	100
Трудно сделать глубокий вдох	25–50	90–100
Кашель сухой или со скудной слизистой мокротой	85	65
Бронхоспастический синдром	33	–
Похудание	22	49
Артралгии	9	25
Цианоз	17	65
«Барабанные пальцы» («пальцы Гипократа»)	9	36
Ослабленное дыхание	30–50	95–100
Крепитирующие хрипы (крепитация)	35	90
Сухие хрипы	20–25	–
Течение болезни	Волнообразное	Прогрессирующее
Функция внешнего дыхания:		
▪ рестриктивный синдром	60–95	100
▪ обструктивный синдром	25–35	–
▪ смешанные нарушения	30	–
Диффузионная способность легких снижена:		
▪ в устойчивом состоянии	100	95
▪ при задержке дыхания	95	100
Гипоксемия	60–80	70–100
Легочная гипертензия	10–20	40–60
Фибробронхоскопия	Гиперемия слизистой оболочки	Норма
Цитология лаважной жидкости:		
▪ лимфоцитоз	70–100	10–30
▪ нейтрофилез	15–30	70–100
Эффективность лечения:		
▪ антибактериальными препаратами	Неэффективно	Неэффективно
▪ глюкокортикостероидами	Эффективно	Эффективно

пульмонология



по 100 мг/сут, затем по 50 мг/сут. Основными побочными эффектами являются панцитопения (при снижении числа лейкоцитов менее 3 тыс/мл или тромбоцитов менее 100 тыс/мл доза препарата должна быть уменьшена), желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность.

При лечении ЭАА можно применять и другие иммуносупрессивные препараты, например D-пеницилламин и колхицин. D-пеницилламин (Купренил) блокирует образование поперечных связей коллагена и дальнейшее фиброобразование. Препарат наиболее эффективен при обострении или быстром прогрессировании заболевания. Назначают по 150–200 мг/сут в течение 4–6 месяцев с последующим приемом по 100 мг/сут в течение 2 лет.

Колхицин уменьшает продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижает конверсию проколлагена в коллаген, ингибирует миграцию и пролиферацию фибробластов.

Кроме того, при терапии ЭАА используют циклоспорин.

Циклоспорин А является эффективным супрессором Т-лимфоцитов, уменьшает гуморальный и клеточный иммунный ответ. Поскольку Т-лимфоциты играют важную роль в процессе воспаления при ЭАА, применение циклоспорина А при заболевании вполне обоснованно.

При развитии гипоксемии, как и при других заболеваниях легких, кроме медикаментозной терапии используют терапию кислородом. Показания к длительной оксигенотерапии обычно

не отличаются от принятых при хроническом обструктивном заболевании легких:

- PaO₂ в покое 55 мм рт. ст.;
- PaO₂ в покое в пределах 55–60 мм рт. ст. при наличии признаков легочного сердца или полицитемии;
- снижение PaO₂ менее 55 мм рт. ст. при физических нагрузках, во время сна.

Пациенты с ЭАА нуждаются в более высоком назначении потока O₂, чем при других заболеваниях легких, из-за более выраженного вентиляционно-перфузионного дисбаланса и ограничения ДСЛ. Кислородотерапия способна уменьшить диспноэ, повысить интенсивность и длительность физических нагрузок у больных ЭАА [1].

Перспективными направлениями терапии ЭАА признаны ингибиторы факторов роста, ингибиторы цитокинов, антифиброзные препараты (нацин, таурин, пирфенидон), антипротеазы, препараты сурфактанта, генная терапия.

Прогноз

Распознавание ЭАА на ранних стадиях острого течения позволяет достичь полного выздоровления благодаря прекращению контакта с причинным агентом и назначению (при необходимости) лечения. Ошибочная диагностика и продолжение контакта с причинным фактором, неправильная лечебная тактика способствуют активизации процессов пролиферации в легочной ткани и переходу болезни в необратимую стадию, клинически выражающуюся прогрессирующей дыхательной недостаточностью,

морфологически-прогрессирующим интерстициальным и внутривнеалвеолярным фиброзом, облитерирующим бронхиолитом и формированием «сотового легкого». В этих случаях прогноз неблагоприятный. Длительность жизни больных с хронической формой ЭАА существенно не отличается от таковой при ИФА и составляет 7,1 года [28].

Профилактика

Основными методами профилактики профессионально обусловленных ЭАА являются меры по механизации и автоматизации технологических процессов на производствах, связанных с запылением рабочих мест, а также использование индивидуальных средств защиты (респираторы, спецодежда).

Профилактика медикаментозных ЭАА сводится к рациональному использованию лекарственных средств с учетом аллергологического анамнеза, исключению полипрагмазии и самолечения.

Профилактика ЭАА, связанных с экологией жилища, предполагает борьбу с размножением плесени (характерно для сырых помещений). Лица, содержащие декоративных птиц (попугаев, канареек и др.), подвергаются риску развития ЭАА.

Особое значение имеет рациональное трудоустройство лиц, перенесших острую и подострую форму ЭАА, а также лиц, относящихся к группе риска развития ЭАА [2].

Разумное использование профилактических мер, выявление групп риска, своевременная диагностика и лечение позволяют успешно решать проблемы ЭАА. ☼

Литература

1. Шмелев Е.И. Экзогенные аллергические альвеолиты // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003. № 4. С. 3–9.
2. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. СПб.: Нордмед-Издат, 2005. 560 с.
3. Дранник Г.М. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Здоров'я, 2006. 888 с.
4. Baldwin C.I., Todd A., Bourke S. et al. Pigeon fanciers' lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens // Clin. Exp. Immunol. 1998. Vol. 113. № 2. P. 166–172.
5. Camarena A., Juarez A., Mejía M. et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease // Am.



- J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. № 7. P. 1528–1533.
6. *Guadmundsson G., Monick M.M., Hunninghake G.W.* Viral infection modulates expression of hypersensitivity pneumonitis // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162. № 12. P. 7397–7401.
 7. *Cormier Y., Samson N., Israel-Assayag E.* Viral infection enhances the response to *Saccharopolyspora rectivirgula* in mice prechallenged with this farmer's lung antigen // *Lung.* 1996. Vol. 174. № 6. P. 399–407.
 8. *Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Экзогенный аллергический альвеолит // *Русский медицинский журнал.* 1997. Т. 5. № 17. С. 1121–1129.
 9. *Bertorelli G., Bocchino V., Zhou X. et al.* Dendritic cell number is related to IL-4 expression in the airways of atopic asthmatic subjects // *Allergy.* 2000. Vol. 55. № 5. P. 449–454.
 10. *Илькович М.М.* Экзогенный аллергический альвеолит // *Аллергология. Частная аллергология. Т. 2* / под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Нордмед-Издат, 2001. С. 145–162.
 11. *Макаревич А.Э.* Внутренние болезни: учебное пособие. В 3 т. Минск: Вышэйшая школа, 2008. 448 с.
 12. *Cormier Y., Letourneau L., Racine G.* Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 523–525.
 13. *Dempsey O.J.* Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis – past, present and future // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 11. P. 1871–1885.
 14. *Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. и др.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит как одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний // *Украинский пульмонологический журнал.* 2004. № 4. С. 5–11.
 15. *Шмелев Е.И.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2004. № 1. С. 3–9.
 16. *Чучалин А.Г., Копылев И.Д.* Аллергические заболевания легких // *Болезни органов дыхания* / под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 1990. Т. 4. С. 7–22.
 17. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство* / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 659 с.
 18. *Финк Д.Н.* Гиперчувствительный пневмонит // *Аллергические болезни. Диагностика и лечение* / под ред. Р. Паттерсона, Л.К. Гремера, П.А. Гринберга. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. С. 574–584.
 19. *Aguilar Leon D.E., Novelo Retana V., Martínez-Cordero E.* Anti-avian antibodies and rheumatoid factor in pigeon hypersensitivity pneumonitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 226–232.
 20. *Aberer W., Woltsche M., Woltsche-Kahr I., Kranke B.* IgG antibodies typical for extrinsic allergic alveolitis – an inter-laboratory quality assessment // *Eur. J. Med. Res.* 2001. Vol. 6. № 11. P. 498–504.
 21. *Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al.* Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 168. № 8. P. 952–958.
 22. *Fink J.N., Ortega H.G., Reynolds H.Y. et al.* Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 7. P. 792–798.
 23. *Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G. et al.* Hypersensitivity pneumonitis: current concepts // *Eur. Res. J. Suppl.* 2001. № 32. P. 81s–92s.
 24. *American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.* This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. № 2. P. 277–304.
 25. *Martinez F.J.* Idiopathic interstitial pneumonias: usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006. Vol. 3. № 1. P. 81–95.
 26. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др.* Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под общей ред. А.Г. Чучалина. М.: ЛитТерра, 2007. 544 с.
 27. *Воинов В.А.* Фиброзирующие альвеолиты // *Эффективная терапия. Мембранный плазмаферез.* СПб.: Эскулап, 2002. С. 65–69.
 28. *Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cherniack R.M. et al.* The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. № 10. P. 662–668.

Extrinsic allergic alveolitis: current approaches to diagnosis and therapy

Ye.P. Terekhova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p._terekhova57@mail.ru

The article addresses prevalence, classification, pathogenesis, current methods of diagnosis, differential diagnosis and management of extrinsic allergic alveolitis.

Key words: extrinsic allergic alveolitis, etiological factors, diagnosis, drug therapy

пульмонология



Современная фитотерапия риносинусита в практике оториноларинголога



В обновленной версии EPOS 2012 г. представлены рекомендации по ведению пациентов с риносинуситами. В связи с появлением результатов рандомизированных клинических исследований впервые в EPOS 2012 г. рекомендована фитотерапия (уровень рекомендаций А, уровень доказательности Ib) при вирусном и поствирусном остром риносинусите. В ходе симпозиума, прошедшего в рамках X Конгресса Российского общества ринологов (Москва, 28 июня 2013 г.), были рассмотрены вопросы, касающиеся фармакологического профиля растительного лекарственного препарата Синупрет, его эффективности и безопасности с учетом современных подходов к фармакотерапии острого и хронического риносинусита.



Профессор
А.С. Лопатин

Открывая симпозиум, профессор Андрей Станиславович ЛОПАТИН (д.м.н., заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО

Что мы знаем и чего пока не знаем о риносинусите

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», президент Российского общества ринологов) в первую очередь акцентировал внимание участников на изменениях, внесенных в Европейское соглашение по риносинуситам и полипозу носа (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS 2012 г.)¹.

В EPOS 2012 г. введены понятия острого вирусного (обычная простуда) и острого поствирусного риносинусита. Бактериальный риносинусит рассматривается как разновидность поствирусного риносинусита, который развивается у относительно небольшой доли

пациентов и требует назначения антибиотиков. Подробно описаны симптомы острого бактериального риносинусита. В связи с появлением доказательной базы EPOS 2012 г. признал фитотерапию при вирусном и поствирусном остром риносинусите.

Профессор А.С. Лопатин подчеркнул, что фитотерапия постепенно набирает силу и исследования эффективности препаратов растительного происхождения (в частности, препарата Синупрет) в последнее время проводятся достаточно активно во всем мире, включая Россию. В одном из российских исследований изучали эффектив-



Сателлитный симпозиум компании «Бионорика СЕ»

ность Синупрета в отношении восстановления обоняния при остром риносинусите (рисунок)². В исследование были включены 40 больных с острым риносинуситом, разделенные на две равные группы – основную и контрольную. Всем пациентам назначали промывание полости носа изотоническим раствором морской воды в течение 14 дней и терапию сосудосуживающим препаратом в течение 7 дней. Пациенты из основной группы дополнительно принимали Синупрет по 2 драже

3 раза в день в течение двух недель. Участникам исследования измеряли функцию обоняния методом «Сниффинг стикс тест» (англ. Sniffing Sticks test) перед началом лечения, на 7-й и на 14-й дни терапии. При сравнении двух групп было выявлено, что к 7-му дню лечения в основной группе пациентов, принимавших Синупрет, порог обоняния возвращался к норме быстрее, чем в контрольной. Достоверное различие сохранялось к 14-му дню после начала лечения.

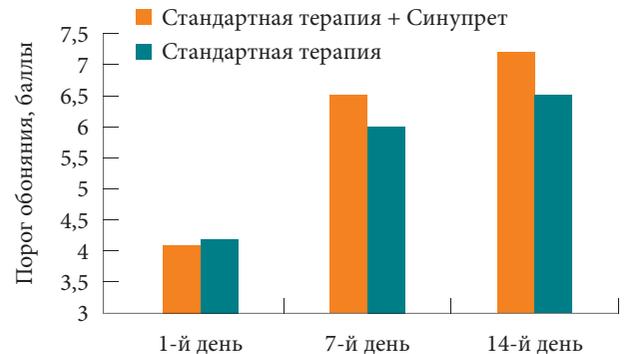


Рисунок. Динамика порога обоняния на фоне лечения острого риносинусита препаратом Синупрет

Современная фитотерапия в оториноларингологии: от традиций к доказательствам

Применение лекарственных растений для лечения тех или иных заболеваний, в том числе простудных, имеет давнюю традицию. Однако, как отметил профессор Михаэль ПОПП (председатель правления компании «Бионорика СЕ», Германия), если раньше растительные препараты являлись исключительно средствами эмпирической терапии, то сегодня компания «Бионорика СЕ» разрабатывает и производит фитопрепараты с научно подтвержденной эффективностью и уникальными свойствами. Суть оригинальной концепции компании «Бионорика СЕ» обозначается емким термином «фитониринг» (от phyto – растение, engineering – исследовательские технологии). Подобный подход дает возможность получать высококачественные и высокоэффективные стандартизированные

препараты. Особенности состава растительных препаратов и технологии их производства исключают возможность выпуска препаратов-дженериков, поэтому все фитопрепараты, производимые компанией «Бионорика СЕ», являются оригинальными.

К одним из таких фитопрепаратов относится и Синупрет, который в настоящее время широко применяется в оториноларингологической практике. На сегодняшний день эффективность и безопасность Синупрета при лечении острого и хронического риносинусита подтверждена целым рядом клинических исследований. Например, опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по применению Синупрета, показавшие статистически достоверную высокую эффективность



Профессор М. Попп

данного препарата при лечении острого риносинусита. Доказано, что Синупрет может применяться не только в виде монотерапии, но и в комбинации с антибиотиками; повышает эффективность системной антимикробной терапии при остром синусите³⁻⁶. Как известно, чаще всего простудные заболевания имеют вирусную этиологию, а результаты тестов, полученные в ходе лабораторных исследований в США, продемон-

¹ Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012 // Rhinology. 2012. Vol. 50. Suppl. 23. P. 1–298.

² Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом // Российская ринология. 2010. № 2. С. 8–11.

³ Braum D., Marz R.W. Randomised, open comparative study of Sinupret versus N-acetylcysteine in cases of sinusitis. Neumarkt, Germany: Bionorica, 1990.

⁴ Neubauer N., März R.W. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret® sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis // Phytomedicine. 1994. Vol. 1. № 3. P. 177–181.

⁵ Biebach K., Kramer A. Sonderdruck aus pad // Praktische Padiatrie. 2004. Vol. 10. P. 67–69.

⁶ Шахова Е.Г. Сравнительная эффективность комбинированной терапии антибиотиком и секретолитиком у пациентов с острым гнойным риносинуситом // Российская оториноларингология. 2009. Т. 45. № 2. С. 170–175.



трировали способность активных веществ Синупрета подавлять нейраминидазу – фермент, отвечающий за распространение вирусной инфекции. Подтверждена высокая противовирусная эффективность Синупрета в отношении ряда клинически значимых штаммов вируса гриппа А, сопоставимая с действием осельтамивира. Более того, сравнительный анализ противовирусной активности Синупрета и осельтамивира показал, что Синупрет эффективно ингибирует нейраминидазу штаммов гриппа А независимо от их резистентности к осельтамивиру. В Германии было проведено многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование

эффективности и безопасности растительного лекарственного препарата Синупрет у пациентов с острым синуситом. В нем принимали участие 380 больных, получавших в течение 15 дней Синупрет или плацебо. Результаты оценивались по шкале выраженности основных симптомов (MSS – Major Symptom Score). Первичной конечной точкой исследования являлся 15-й день лечения и 5-й визит к врачу. Показатель по шкале MSS на момент последнего визита продемонстрировал достоверно значимое улучшение на фоне терапии Синупретом по сравнению с плацебо – разница составила 1,03 балла ($p=0,0015$). Данные ультразвукового исследования подтвердили значительное снижение показателей

по шкале MSS на 15-й день лечения ($p=0,0262$). У больных, принимавших препарат, выздоровление наступало на 3,8 дня раньше, чем в группе плацебо. В ходе исследования было также показано, что Синупрет характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с плацебо.

«Данные нашего клинического исследования были опубликованы уже после того, как вышли в свет обновленные рекомендации EPOS 2012 г. Мы надеемся, что в следующей версии рекомендаций EPOS будет уделено должное внимание нашим фитопрепаратам, а мы постараемся сделать научную доказательную базу еще более объемной», – отметил профессор М. Попп.



Профессор
Д. Пассали

По мнению профессора Дезидерио ПАССАЛИ (Италия), секрет эффективности Синупрета заключается в уникальном растительном составе. Сочетание компонентов хорошо известных лекарственных растений – корень горечавки, трава вербены и щавеля, цветки первоцвета и бузины – обладает выраженным комплексным и многонаправленным фармакологическим действием,

Фармакология фитотерапии в лечении риносинусита

эффективным для лечения риносинусита. Это подтверждено рядом исследований, результаты которых опубликованы в самых престижных лицензированных медицинских журналах. Так, в ходе исследования *in vitro* двух форм препарата Синупрет были получены убедительные доказательства их высокой активности против вирусов, вызывающих респираторные инфекции⁷. «Через час после инкубации инфекции введение обеих форм Синупрета вызвало значимое снижение роста вирусной популяции. В целом полученные данные позволили сделать вывод, что Синупрет является эффективным ингибитором всех вирусов, вызывающих респираторные инфекции», – констатировал докладчик. Несмотря на то что инфекции верхних дыхательных путей в большинстве своем имеют вирусную этиологию, порой они

осложняются бактериальной инфекцией. Вот почему особый интерес представляет экспериментальное исследование, в котором изучалась антибактериальная и противовоспалительная активность Синупрета при лечении бактериального синусита у кроликов. Было доказано, что Синупрет подавляет воспаление слизистой оболочки, снижает число микробов в придаточных пазухах носа и уменьшает назальную обструкцию. А недавно опубликованное американское исследование подтвердило, что Синупрет стимулирует транспорт хлорида и частоту биения ресничек в культуре клеток дыхательного эпителия человека, восстанавливая нарушенный мукоцилиарный клиренс⁸. Еще одним важным аспектом действия Синупрета является способность прерывать воспалительный каскад благодаря ингибирующему влиянию входящих в состав Синупрета биофлавоно-

⁷ Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections // *Phytomedicine*. 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–7.

⁸ Kreindler J.L., Chen B., Kreitman Y. et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures // *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012. Vol. 26. № 6. P. 439–443.



Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

При затяжном насморке, гайморите



Рег. уд. П № 014247/01, 014247/02

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

РЕКЛАМА



Реклама



идов на синтез и активность основных медиаторов воспаления. Высокая противовоспалительная активность Синупрета была продемонстрирована в экспериментальном исследовании при лечении у крыс плеврита, индуци-

рованного инъекцией карагенина *in vivo*: прием Синупрета за час до индуцирования позволял быстро купировать воспаление и снижать отек⁹. Таким образом, растительный препарат Синупрет, характеризу-

ющийся противовирусным, антибактериальным, секретолитическим и противовоспалительным действием, может эффективно использоваться как для лечения, так и для профилактики риносинусита.



Профессор
С.Я. Косяков

Несмотря на то что в оториноларингологической практике применяется широкий спектр лекарственных средств, остается актуальной проблема широкого и неконтролируемого использования антибиотиков для лечения вирусных респираторных инфекций, как следствие, растет резистентность штаммов возбудителей¹⁰. Как особо отметил профессор Сергей Яковлевич КОСЯКОВ (д.м.н., заведующий кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования»), применение антибиотиков оправдано только при бактери-

Как избежать антибиотикорезистентности

альной инфекции дыхательных путей¹¹. В частности, по его данным, осложнения острого синусита встречаются в трех случаях на 1 миллион населения и их возникновение не зависит от назначения антибиотиков. В EPOS 2012 г. также обозначено, что острый риносинусит в большинстве случаев разрешается без использования антибиотиков, поэтому антибиотикотерапия должна применяться только в отношении пациентов с тяжелым течением болезни. А согласно российским рекомендациям, лечению антибиотиками подлежат среднетяжелые и тяжелые формы острого бактериального риносинусита; основными критериями назначения антибиотиков служат общее состояние пациента, анамнез и наличие гнойного отделяемого¹². В связи с этим в терапии риносинуситов возрастает роль фитопрепаратов, в частности Синупрета. Результатами многочисленных исследований доказаны дозозависимый противовоспалительный эффект Синупрета, его широкая противовирусная активность (значительная для вирусов Adeno 5, HRV 14, RSV),

а также отсутствие токсичности по сравнению с другими противовирусными средствами⁷. Биофлавоноиды препарата Синупрет стимулируют трансэпителиальный транспорт ионов хлорида *in vitro* и *in vivo*, что способствует увеличению мукоцилиарного транспорта и улучшению состояния большого с острым риносинуситом, причем Синупрет вызывает дозозависимое увеличение секреции ионов хлорида¹³. Данные недавнего рандомизированного проспективного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования показали, что назначение Синупрета в дозе 160 мг 3 раза в день в течение 15 дней больным с клиническими признаками острого вирусного риносинусита приводило к статистически значимому улучшению симптомов¹⁴. Таким образом, участники симпозиума пришли к единому мнению, что доказанная высокая эффективность, безопасность и уникальный фармакологический профиль делают Синупрет оптимальным лекарственным препаратом для лечения острого и хронического риносинусита. ☺

⁹ Rossi Y.E., Canavoso L., Palacios S.M. Molecular response of *Musca domestica* L. to *Mintostachys verticillata* essential oil, (4R)-pulegone and menthone // *Fitoterapia*. 2012. Vol. 83. № 2. P. 336–342.

¹⁰ Kozlov R. Current and future issues in resistance of respiratory pathogens: is the horizon still bright? 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, 10–13 April 2010 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2010. Vol. 16. Suppl. 2. P. S42–S43.

¹¹ Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. Vol. 49. № 1. P. 31–40.

¹² Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа / под ред. А.С. Лопатина. М.: ЛитТерра, 2011. 816 с.

¹³ Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport *in vitro* and *in vivo* // *Laryngoscope*. 2010. Vol. 120. № 5. 1051–1056.

¹⁴ Jund R., Mondliger M., Steindl H. et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis // *Rhinology*. 2012. Vol. 50. № 4. P. 417–426.

ДНИ УХА-2

26 февраля - 1 марта 2014

2 Всероссийская открытая конференция по проблемам уха
11 Семинар «Избранные вопросы
практической отологии/отохирургии»
под руководством проф. С.Я. Косякова
4 Курс «Диссекции височной кости»

Специальные гости: проф. Франко Тралалзини (Италия), проф. Жак Маньян (Франция), проф. Эрвин Оффесьер (Бельгия), проф. Ульф Мерке (Швеция), проф. Арун Гадре (США)

Лекции * ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ * Демонстрационная диссекция * Симпозиумы *
Школа врача амбулаторной, общей и семейной практики и многое другое...

Круг вопросов: Лечение отитов; Хирургия холестеатомы; Проблема головокружения, Ушной шум, Болезнь Меньера; Отосклероз, хирургия стремени; острая сенсоневральная тугоухость; Вопросы слухулучшающей имплантационной хирургии; Предупреждение осложнений; Диагностика заболеваний уха; Вопросы детской отологии; Роль медикаментозной терапии в лечении заболеваний уха и др...

Информация и
электронная регистрация на
www.nisko.ru

НОВИНКА

Зенхейл®
(мометазона фууроат/
формотерола фуумарата дигидрат)
Аэрозоль для ингаляций

Для пациентов с астмой с 12 лет и старше

ЗЕНХЕЙЛ – новая надёжная комбинация мометазона и формотерола для длительного контроля астмы

- ▶ 70% больных за 6 месяцев применения не испытали тяжёлого обострения астмы^{1,2}

В клиническом исследовании ЗЕНХЕЙЛ 100/5 мкг продемонстрировал

- ▶ Значительное улучшение функции легких за 12 недель, сохранявшееся на протяжении 6 месяцев наблюдения²



Счётчик доз

120

2 ДОСТУПНЫЕ
ДОЗИРОВКИ

100/5 мкг

200/5 мкг

Оцените эффективность
ЗЕНХЕЙЛА у пациентов
с неконтролируемой астмой

Пожалуйста, прочтите инструкцию по медицинскому применению **ЗЕНХЕЙЛА** для получения более подробной информации о дозировке.

AUC (площадь под кривой); (0-12 h); ОФВ1 – максимальный объем выдоха в 1 сек;
ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ДДБА бета-агонисты длительного действия

Противопоказания. Наличие гиперчувствительности к мометазону фууроату, формотеролу фуумарату или другим компонентам препарата. Детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** у пациентов с туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией, с нелечеными грибковыми, бактериальными, системными вирусными заболеваниями или простым герпесом с поражением глаз, с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, выраженной хронической сердечной недостаточностью, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, артериальной гипертензией тяжелой степени, аневризмой, феохромоцитомой, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, удлинением интервала QT (QT скорректированный > 0,44 секунд). **Основные побочные эффекты:** Наиболее часто: кандидоз полости рта, дисфония, головная боль. Редко: бронхоспазм, atopический дерматит, крапивница, нервозность, удлинение интервала QT.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению перпарата Зенхейл. 2. Nathan RA, Nolte H, Pearlman DS; for P04334 Study Investigators. 26-и недельное исследование эффективности и безопасности применения комбинации мометазон фууроата и формотерола 200/10 нанограмм в лечении пациентов с хронической астмой, прежде нуждавшихся в терапии средне-дозовыми ингаляционными кортикостероидами. Allergy Asthma Proc. 2010;31(4):269–279.



ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00; Факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com
RESP-1091335-0001; 07.2013