

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2012

*пульмонология и
оториноларингология*

Тема номера: аллергические заболевания

Применение антигистаминных препаратов нового поколения при аллергическом рините

Порошок микродисперсной целлюлозы в профилактике аллергического ринита

Поллиноз: лекции для врачей

Клиническая эффективность

Место мометазона фуurato в ступенчатой стратегии лечения бронхиальной астмы

Нейротропные комплексы у пациентов с пресбиакузисом

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 в лечении ХОБЛ

Нужно ли включать фузафунгин и фенспирид в комплексную терапию острого тубоотита?

Медицинский форум

Перспективные алгоритмы лечения ОРВИ и гриппа у пациентов с хронической респираторной патологией

Современные подходы к терапии риносинуситов

**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
А. КАРПЕНКО
(pulmomed@webmed.ru)

Научный редактор номера
проф. Н.М. НЕНАШЕВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
А.А. ВИЗЕЛЬ
В.В. ВИШНЯКОВ
Н.П. КНЯЖЕСКАЯ
Н.М. НЕНАШЕВА
А.Ю. ОВЧИННИКОВ
М.А. ПАНЯКИНА
Е.В. ПЕРЕДКОВА
В.И. ПОПАДЮК
Е.Ю. РАДЦИГ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Редакторы
А. ЗИМЕНКОВА,
А. КНЯЗЕВА, М. ЧИРКОВА

Журналист
С. ЕВСТАФЬЕВА

Дизайнер
А. ВАСЮК

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 тыс. экз.

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.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор С.Я. КОСЯКОВ
Съезд в Ницце: повышение квалификации на Лазурном берегу 2

Тема номера: аллергические заболевания

А.Ю. ОВЧИННИКОВ
Правда ли, что носовой платок – единственное действенное средство
от аллергического насморка? 4

Н.М. НЕНАШЕВА
Эффективная защита слизистой носа у больных аллергическим ринитом 10

Е.В. ПЕРЕДКОВА
Поллиноз: проблема актуальна и сегодня 18

Заболевания нижних дыхательных путей

Н.М. НЕНАШЕВА
Асманекс® Твистхейлер® – новый ингаляционный кортикостероид
для улучшения приверженности лечению больных бронхиальной астмой 26

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 в терапии хронической обструктивной
болезни легких 34

Аудиология

М.А. ПАНЯКИНА, А.Ю. ОВЧИННИКОВ
Этиопатогенетическая терапия больных с острым тубоотитом.
Новый взгляд на старую проблему 40

М.А. ПАНЯКИНА, А.Ю. ОВЧИННИКОВ
Нейротропные комплексы Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении
пациентов с возрастными изменениями слуха (пресбиакузисом) 46

Фониатрия

К.Б. СУЛТОНОВА, М.А. ПАНЯКИНА
Особенности течения мутации голоса у подростков 52

К.Б. СУЛТОНОВА, М.А. ПАНЯКИНА
Влияние голосовых нарушений и их коррекции на динамику психологического
статуса у подростков в течение препубертатного, пубертатного
и постпубертатного периодов 56

Медицинский форум

Ежегодная конференция Российского общества ринологов
Сателлитный симпозиум компании «Бионорика»
«Современные подходы к терапии риносинуситов»
Роль Синупрета в алгоритмах лечения риносинусита 60

XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»
Сателлитный симпозиум НПФ «Материа Медика Холдинг»
Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей
патологией респираторной системы 66

Литература 74



Съезд в Ницце: повышение квалификации на Лазурном берегу

27–30 апреля 2013 г. в Ницце (Франция) состоится II Съезд Европейской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи. Научную программу форума составят выступления по ринологии, эстетической хирургии, ларингологии, фонологии, аудиологии, отологии, нейроотологии, хирургии головы и шеи, хирургии основания черепа и аллергологии. С докладами выступят специалисты мирового класса, совмещающие научную деятельность с практической работой в перечисленных областях медицины. Прокомментировать значение предстоящего съезда для отечественных специалистов мы попросили заведующего кафедрой оториноларингологии РМАПО, д. м. н., профессора С.Я. КОСЯКОВА, являющегося активным членом Европейской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи с момента ее основания.



– Сергей Яковлевич, насколько, на Ваш взгляд, важно для специалистов участие в международных конференциях и съездах?

– Трудно переоценить значение подобных форумов, ведь именно они открывают заинтересованной аудитории – представителям всех разделов нашей специальности и смежных с ней отраслей – самые передовые достижения, выводы и разработки за прошедшие два года. Это своего рода дайджест: здесь собрано все самое важное и лучшее, что необходимо взять на вооружение, чтобы двигаться в ногу со временем и в правильном направлении!

Неслучайно во всем мире участие в подобных мероприятиях – конференциях, конгрессах и мастер-классах – засчитывается врачам в качестве сертификационных часов в рамках национальных и общеевропейских программ повышения квалификации. Хотелось бы, чтобы подобный опыт был перенесен и к нам, тем более что сегодня в нашей стране проходит немало интересных и полезных с профессиональной точки зрения обучающих циклов и семинаров, съездов и конференций.

– Какова доля участия нашей страны в подобных мероприятиях?

– Отрадно отметить, что с каждым годом все больше и больше специалистов из России принимают участие в крупнейших международных форумах, причем не только растет число участников, но и сама форма участия становится более активной: зачитываются доклады, демонстрируются презентации, публикуются тезисы, представляются постеры... Все это находит немалый отклик и интерес у зарубежной аудитории и демонстрирует нашим коллегам из других



II Съезд Европейской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи

стран, что в России ведется активная научная работа, а уровень современной медицины соответствует принятым мировым стандартам.

– Что будет отличать предстоящий форум в Ницце от других конгрессов и форумов, проводимых европейскими врачебными ассоциациями?

– Впервые организаторы предложили странам-участницам уникальную возможность продемонстрировать свои достижения и национальные особенности в рамках заявленного проекта «Международная деревня». На специально отведенном пространстве, которое можно оформить в самобытном и характерном стиле, каждое государство призвано организовать мини-выставку и показать как собственные научные и практические достижения (в форме постеров, презентаций, мастер-классов), так и продукцию, разработанную и производимую национальными предприятиями. Пользуясь настоящей возможностью, хочу пригласить отечественные компании обратить внимание на данный проект, который не является коммерческим, но при этом открывает многообещающие перспективы для демонстрации собственного продукта международной аудитории.

– С какими трудностями сталкиваются организаторы?

– На сегодняшний день остро стоит вопрос привлечения молодых врачей к участию в форумах. Хотелось

бы, чтобы как можно больше молодых специалистов приезжали на подобные мероприятия. Ведь именно им, в первую очередь, адресована информация, которая будет озвучена ведущими экспертами-оториноларингологами с трибуны. Для молодых врачей организуются десятки обучающих курсов, мастер-классов и семинаров; для них также предусмотрена система существенных скидок и льгот. Организаторы делают все возможное для того, чтобы привлечь как можно больше молодежи. Невысокая активность молодых специалистов, к сожалению, является общей для всех европейских стран тенденцией, так что мы здесь – не исключение. Беспокойство по этому поводу было высказано на минувшей встрече представителей Европейской академии отологии и нейроотологии, которая прошла в сентябре в Братиславе.

– И в завершение нашей беседы поделитесь, пожалуйста, вашими личными ожиданиями. Наверняка Вы уже мысленно готовитесь к поездке в Ниццу?

– Разумеется. Я очень ценю ту непередаваемую дружескую атмосферу, которая традиционно царит на подобных форумах. И конечно же, нельзя забывать о ценности человеческого общения, личных встреч с зарубежными коллегами, с ведущими экспертами и лидерами нашей специальности; о новых интересных знакомствах и об уникальной возможности обмена опытом, которую дарят нам такие мероприятия. До встречи в Ницце, уважаемые коллеги! ☺

NB

Съезд, который пройдет в 2013 г., будет вторым по счету – I Съезд Европейской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи состоялся в июле 2011 г. в Барселоне (Испания), а следующий запланирован на лето 2015 г. Как нетрудно заметить, организаторы съезда решили проводить его в формате биеннале – за два года в мировой оториноларингологии и хирургии головы и шеи происходит достаточно изменений, чтобы программа мероприятия была насыщена актуальной информацией.

Одной из целей, озвученных организаторами еще во время подготовки к I Съезду Европейской академии оториноларингологии и хирургии головы

и шеи, стало «создание уникальной площадки как в научном, так и в социальном плане». Насыщенность научной и культурной программ, хорошая организация и система льгот для молодых специалистов и врачей из развивающихся стран действительно привлекли многих оториноларингологов, пластических хирургов и представителей смежных специальностей. Специалисты уверены, что в ходе II Съезда организаторам удастся удержать ту высокую планку, которая была задана I Съездом Европейской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи.

В рамках II Съезда Европейской академии оториноларингологии и хирургии

головы и шеи состоятся мероприятия нескольких типов:

- учебные курсы (они будут проходить в 10 отдельных аудиториях с ограниченным числом участников);
- симпозиумы и семинары по основным вопросам использования инновационных технологий (имплантов, эндоскопов, лазерного оборудования и т.д.);
- встречи с экспертами, выступления лидеров мнений и другие подобные мероприятия, предполагающие непосредственную передачу клинического опыта докладчика слушателям;
- учебные анатомические диссекции и прямые трансляции из операционных, а также устные презентации, клинические разборы и стендовые доклады.



ГБОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
оториноларингологии
факультета
постдипломного
образования

Правда ли, что носовой платок – единственное действенное средство от аллергического насморка?

Д.м.н., проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

Аллергический ринит – одно из самых распространенных заболеваний с недостаточно эффективными показателями лечения. Применение блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов – важное звено в достижении ремиссии заболевания. Приведены данные автора об использовании эбастина в лечении больных с интермиттирующей и персистирующей формами аллергического ринита.

Наблюдающееся в последние годы увеличение распространенности заболеваний органов дыхания является одним из закономерных итогов растущих темпов изменений экологической ситуации, насыщенности биосферы повреждающими биотическими и физико-химическими факторами и снижения резервных возможностей слизистой оболочки респираторного тракта. В настоящее время серьезные экологические сдвиги – возросшая загрязненность и загазованность воздушной среды, особенно в больших городах, увеличение числа респираторных вирусных инфекций, количества ингалируемых аллергенов – спо-

собствуют росту числа заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей [1].

По данным эпидемиологических исследований, болезни органов дыхания являются одними из самых распространенных в современном обществе и наносят ему весьма ощутимый финансовый урон. Заболеваемость риносинуситом за последние 10 лет увеличилась в 2 раза, удельный вес госпитализированных по этому поводу возрастает ежегодно на 1,5–2%. Как известно, воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в оториноларингологической практике. По данным литературы, до 25%

взрослого населения страдают синуситами. В настоящее время отмечается значительный рост этой группы заболеваний в человеческой популяции. Эта тенденция обусловлена целым комплексом факторов различной природы. Немаловажную роль играют изменения микробного пейзажа – удельный рост числа вирусных заболеваний, патологии, вызванной атипичной флорой, грибами и антибиотико-резистентными штаммами бактерий. Отрицательным фактором является большая частота иммунопатологических процессов – различных иммунодефицитных и аллергических заболеваний. Увеличение частоты поражения околоносовых синусов обусловлено в том числе и неадекватным лечением воспалительных заболеваний полости носа и острых синуситов. Этот момент чрезвычайно важен и требует более тщательного подхода к назначению рациональной терапии воспалительных процессов в полости носа и в околоносовых пазухах. В последние два десятилетия отмечается рост распространеннос-



ти и частоты аллергических реакций и заболеваний [2]. Так, за последние 30 лет в течение каждого десятилетия распространенность аллергических заболеваний в экономически развитых странах увеличивалась в два раза [3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время около 40% всего населения [4] страдают аллергическими заболеваниями. Наиболее распространенными среди них являются атопический дерматит (АтД), бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) [5]. Однако именно нос является начальным отделом дыхательного тракта и представляет собой мощный барьер, информирующий центральную нервную систему (ЦНС) о контакте с различными факторами внешней среды. Слизистая оболочка полости носа, выполняя защитную роль, подвергается самым разнообразным воздействиям агентов внешней среды. Зачастую при контакте слизистой оболочки носа с раздражителями внешней среды развивается ответная иммунная реакция, вызывающая воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа, который, прогрессируя, приобретает хроническое течение. На сегодняшний день понятие «аллергический ринит» определяют как хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся комплексом симптомов в виде ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носовой полости. По данным А.С. Лопатина, в России лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение 1-го года после появления симптомов сезонного АР. В 30% случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет 2 года, в 43% – 3 года, а 10% пациентов страдают сезонным АР до верификации этиологии аллергии 4 года и дольше [6, 7].

Таким образом, АР является важной медико-социальной проблемой современности: он существенно влияет на качество жизни больных, нередко приводит к инвалидизирующим заболеваниям. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделены два основных варианта АР: сезонный (САР) и круглогодичный (КАР). Такая клиническая классификация АР во многих странах по-прежнему считается актуальной и удобной для применения в повседневной практике, однако в 2001 г. авторы консенсуса ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму») предложили использовать термины «интермиттирующий» и «персистирующий» вместо «сезонный» и «круглогодичный». Также было предложено разделять АР по степени тяжести на «легкий» и «среднетяжелый» в зависимости от влияния заболевания на работоспособность в школе/на работе, дневную активность и сон [8]. Таким образом, интермиттирующий АР характеризуется строгой сезонностью, когда симптомы ежегодно проявляются в одно и то же время (в период цветения определенных видов растений). Следует отметить, что интермиттирующий АР довольно часто может трансформироваться в персистирующий вариант. Это связано, как правило, с перекрестной иммунологической реактивностью, возникающей при потреблении пищевых продуктов из растений, относящихся к разным классам, но имеющих сходную химическую структуру. Такие реакции, например, вызывают пыльца амброзии и продукты подсолнуха, пыльца березы и орехи. Персистирующий АР в большей степени обусловлен воздействием ингаляционных аллергенов жилища: клещей домашней пыли, аллергенов домашних животных, тараканов и др. Симптоматика заболевания может носить пери-

Последние достижения иммунологии позволяют рассматривать аллергическое воспаление как иммунопатологическое состояние, протекающее с участием и взаимодействием практически всех иммунокомпетентных клеток и их цитокинов. При этом аллергическое воспаление имеет специфическую направленность против агента (аллергена).

одический или постоянный характер без четких сезонных колебаний на протяжении всего года. В ряде случаев, а именно при комбинированной сенсibilизации организма бытовым и пыльцевым аллергеном, форму АР определить достаточно сложно, даже с помощью специальных иммуноаллергологических исследований. Вероятно, этим объясняется позиция ряда ученых, предлагающих выделять третью – смешанную – форму [9]. Следовательно, современная классификация АР выглядит следующим образом:

- ✓ По степени выраженности симптомов выделяют:
 - интермиттирующий АР (симптомы беспокоят < 4 дней в неделю или < 4 недель в году);
 - персистирующий АР (симптомы беспокоят > 4 дней в неделю и > 4 недель в году).
- ✓ По степени тяжести выделяют 3 формы АР:
 - легкая форма. Наблюдается ограниченное количество симптомов, которые существенно не влияют на качество жизни и не нарушают сон;
 - среднетяжелая форма. Умеренная выраженность симптомов заболевания уже мешает нормальной жизнедеятельности, симптомы могут нарушать сон;
 - тяжелая форма. Отмечаются выраженные, вплоть до мучительных, симптомы, серьезно ухудшающие качество жизни,



когда пациент не может справиться со своими повседневными обязанностями, а также отмечается существенное нарушение сна.

Современная концепция патогенеза АР базируется на признании ведущей роли IgE-опосредованных аллергических реакций в его развитии, последующем формировании аллергического воспаления и гиперреактивности слизистой оболочки носа. Помимо высокого уровня экспозиции к экзогенным аллергенам, одним из ведущих факторов риска возникновения АР у детей является наследственная предрасположенность к аллергическим реакциям и заболеваниям [10].

Аллергическое воспаление в слизистой оболочке носа в первую очередь затрагивает тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции.

Аллергенспецифические IgE-антитела фиксируются на высокоаффинных рецепторах (Fc-эпсилон-рецепторы 1-го типа, Fc-эпсилон-R1), представленных на мембране тучных клеток и базофилах, которые всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Они также представлены на моноцитах, клетках Лангерганса, в меньшей степени, по-видимому, на эозинофилах (это в настоящее время исследуется).

Таким образом, последние достижения иммунологии позволяют рассматривать аллергическое воспаление как иммунопатологическое состояние, протекающее с участием и взаимодействием практически всех иммунокомпетентных клеток и их цитокинов. При этом аллергическое воспаление имеет специфическую направленность против агента (аллергена). Нельзя не учитывать сложных взаимодействий иммунной, нервной и эндокринной систем на клеточном, тканевом,

Поскольку в патогенезе аллергического ринита большую роль играет гистамин, то применение в комплексном лечении этого заболевания препаратов, блокирующих H_1 -гистаминовые рецепторы, вполне обосновано.

органном уровнях, обусловленных генетическими факторами и/или неблагоприятным воздействием экологических факторов [10].

Адекватное и рациональное лечение АР включает широкий круг терапевтических мероприятий, среди которых важное место занимает элиминация причиннозначимых аллергенов и использование препаратов с противовоспалительным, антиаллергическим и антигистаминным действием. Важным является эффективное воздействие как на верхние, так и на нижние дыхательные пути.

К основным целям терапии АР относят достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания (достижение устойчивой ремиссии болезни); предотвращение обострений заболевания; улучшение качества жизни пациента; предотвращение развития тяжелых форм АР; профилактику и лечение сопутствующих заболеваний. Современные терапевтические подходы включают следующие направления: элиминационную терапию, проведение фармакотерапии, проведение специфической иммунотерапии, обучение пациентов [11]. Интраназальные глюкокортикостероиды занимают важное место в лечении заболеваний верхних дыхательных путей. В случае выраженного обострения АР со значительным нарушением носового дыхания возникают показания к применению эндоназальных топических глюкокортикостероидов. В отличие от системных стероидов, они имеют высокое сродство к рецепторам, выраженную местную противовоспалительную активность,

низкую биодоступность и меньшие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы.

Довольно часто используют антагонисты лейкотриеновых рецепторов, поскольку существенная роль в поддержании хронического аллергического воспаления принадлежит именно лейкотриенам, которые представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты. Лейкотриены участвуют в развитии морфологических изменений бронхиальной стенки; принимают участие в развитии обструкции бронхов, состояния гиперреактивности бронхов и воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, способны повышать секрецию бронхиальной слизи.

Стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны) эффективны в отношении ингибирования секреции гистамина, лейкотриенов, серотонина и других медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов, оказывают блокирующее действие на H_1 -рецепторы.

Системные и топические деконгестанты высокоэффективны относительно симптомов заложенности носа при отсутствии механических причин обструкции, однако их применение резко ограничено из соображений безопасности.

Поскольку в патогенезе АР большую роль играет гистамин, то применение в комплексном лечении этого заболевания препаратов, блокирующих H_1 -гистаминовые рецепторы, вполне обосновано. На сегодняшний день все реже используются антигистаминные средства, обладающие выраженным седативным эффектом, такие как дифенгидрамин (Димедрол), хлоропира-



мин (Супрастин), прометазин (Дипразин) (препараты 1-го поколения). На смену им пришли препараты нового поколения. Эти высокоэффективные и быстродействующие препараты не обладают седативным эффектом. Многие из них имеют удобный для пациента режим дозирования – один раз в день: лоратадин (Кларитин, Кларготил), дезлоратадин (Эриус), фексофенадин (Телфаст, Эксадин), а также эбастин (Кестин).

Именно Кестин привлек наше внимание благодаря ряду привлекающих свойств:

- препарат действует более 24 часов, отсутствует риск возобновления симптомов аллергии утром и при случайном пропуске приема препарата;
- Кестин обеспечивает возможность лечения по прерывистой схеме – 5 дней прием + 2 дня перерыв – за счет активных метаболитов, действующих 72 часа;
- Кестин – препарат, разрешенный к применению в удвоенной дозировке (Кестин 20 мг). Это обеспечивает эффект даже при тяжелой аллергии при сохранении высокого уровня безопасности;
- Кестин действует не только на гистамин, но и на другие медиаторы воспаления, что достаточно эффективно устраняет ощущение заложенности носа при аллергическом рините;
- Кестин не вызывает сонливости и привыкания.

Кроме того, Кестин обладает противовоспалительным действием. С одной стороны, оно обусловлено угнетением выделения простагландинов D₂, лейкотриенов C₄/D₄, цитокинов, благодаря этому свойству препарат можно применять при терапии состояний, не связанных с непосредственным выделением гистамина (лечение синуситов, дерматозов, вялотекущих воспалительных реакций). С другой стороны – угнетением выделения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, что позволяет значительно уменьшить

количество частиц аллергена и предотвратить активацию иммуннопатологического процесса, лежащего в основе АР.

Для изучения эффективности и безопасности применения препарата Кестин (эбастин), а также для уточнения показаний к его использованию проведено обследование и лечение 27 больных в возрасте от 20 до 62 лет, страдающих АР (у 15 человек диагностирована персистирующая форма АР и у 12 человек – интермиттирующая). Все пациенты получали препарат Кестин в дозе 20 мг в сутки в течение 12 дней (с двухдневным перерывом после 5 дней приема).

Диагноз АР устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных, результатов оториноларингологического осмотра, лабораторного и инструментального обследования больных. Всем больным проводилось аллергологическое обследование.

Возраст больных колебался от 19 до 60 лет (39 ± 11,62 года). Следует отметить, что 90,1% больных находились в трудоспособном возрасте (19–55 лет).

Минимальная продолжительность АР составила 1 год, максимальная – 30 лет.

Бронхиальная астма (БА) выявлена у 5 больных (33,3%). Дыхательная недостаточность отмечена у 2 пациентов.

Сопутствующие заболевания ЛОР-органов были выявлены у 4 пациентов (26,6%). У 2 человек была искривлена перегородка носа, у 1 имела место компенсированная форма хронического тонзиллита, и у 1 пациента определены аденоидные вегетации 2-й степени.

Хирургические вмешательства на верхних отделах дыхательных путей (ультразвуковая дезинтеграция (УЗД) нижних носовых раковин, подслизистая резекция перегородки носа, аденотомия) в прошлом перенесли 3 пациента. У всех пациентов был тщательно собран аллергоанамнез, проведено аллергологическое обследование, включавшее в себя кожные

скарификационные аллергопробы. При этом аллергия на бытовые аллергены (домашняя и книжная пыль, продукты жизнедеятельности клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) обнаружилась у 11 человек (73,3%), на эпидермальные аллергены – у 9 (60%), на пыльцу растений – у 9 (60%), на различные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, макролиды) и антибактериальные препараты (сульфаниламиды) – у 2 человек (13,3%).

При проведении рентгенологического исследования околоносовых пазух в носолобной и носоподбородочной проекциях у всех больных было выявлено характерное для АР пристеночное утолщение слизистой оболочки всех пазух, понижение их прозрачности. Эти результаты продемонстрировала и компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух.

Общеклинический анализ крови был проведен всем больным. Особое внимание при этом уделялось относительному количеству эозинофильных лейкоцитов периферической крови как основному показателю выраженности общей аллергизации организма. Эозинофилия крови в интервале от 5 до 10% была обнаружена у 11 человек (73,3%), от 11 до 20% – у 3 (20%). У 1 больного (6,66%) число эозинофилов находилось в пределах нормы.

Реакция гуморального иммунитета на аллергическое воспаление по уровню концентрации IgE в сыворотке крови в данной группе больных не исследовалась.

При периодическом использовании современных (препарат Кестин) блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов можно добиться достаточно продолжительной ремиссии у больных аллергическим ринитом.



Для определения выраженности аллергического воспаления в полости носа всем больным проводилось цитологическое исследование мазков – отпечатков слизистой оболочки. В норме эозинофилы не должны превышать 1–2 клетки в поле зрения. При цитологическом исследовании мазков – отпечатков слизистой оболочки носа повышенное количество эозинофилов было выявлено у 6 (40%) пациентов: от 3 до 10 эозинофилов в поле зрения было обнаружено у 4 больных (26,6%), от 11 до 20 – у 2 (13,3%). Эффективность терапии оценивалась по степени уменьшения отека слизистой оболочки полости носа, сокращению объема полипов и улучшению носового дыхания. При значительном улучшении носового дыхания и исчезновении отека слизистой оболочки эффект расценивался как «положительный», при незначительном улучшении носового дыхания и уменьшении отека слизистой оболочки – как «удов-

Литература
→ С. 74

летворительный». Если носовое дыхание не улучшалось в течение 12-дневного лечения, это свидетельствовало о неэффективности препарата, и в этом случае изменяли тактику консервативного лечения или проводили то или иное хирургическое вмешательство.

Среди больных АР положительный эффект был отмечен у 16 человек, удовлетворительный – у 4, эффект отсутствовал у 7 пациентов (изменения статистически достоверны ($p < 0,05$)). До лечения среднее значение суммарного объемного потока (СОП) составляло 109 ± 11 см³/сек, после – $280 \pm 12,6$ см³/сек. Отмечено достоверное увеличение ($p < 0,05$) данного показателя.

Четырем больным с отсутствием эффекта была проведена радиоволновая редукция нижних носовых раковин с положительным эффектом. Двум пациентам с удовлетворительным эффектом, которые после лечения отмечали эпизодическое затруднение носового дыхания, операцию не проводили.

У 4 больных с положительным эффектом через 1 год удалось проследить отдаленные результаты лечения. Остальные пациенты на повторный осмотр не явились. В течение 1 года у всех 4 больных сохранялось свободное носовое дыхание, отсутствие ринореи и назального зуда отмечалось только при использовании во время обострений заболевания препарата Кестин. При осмотре отек и отделяемое в полости носа не определялись. Однако при прекращении лечения вся патологическая клиническая симптоматика возобновлялась, хотя и в меньшей, по сравнению с исходным уровнем, степени.

У всех больных исчезла или заметно уменьшилась эозинофилия носовой слизи. У 1 пациента мы были вынуждены отменить препарат из-за сильного приступообразного кашля, возникшего после назначения препарата.

У 1 больного с отсутствием эффекта была диагностирована БА

тяжелого течения, инфекционно-зависимая с атопическими реакциями, которая предшествовала развитию АР.

Отдаленные результаты лечения, наблюдаемые в течение 2 лет, не отличались стабильностью и зависели от периодического использования антигистаминных препаратов. При этом у таких пациентов сохранялось свободное носовое дыхание; ринорея и отек слизистой оболочки отсутствовали. Таким образом, при периодическом использовании современных (препарат Кестин) блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов можно добиться достаточно продолжительной ремиссии у больных АР.

У всех пациентов с БА отмечено улучшение течения заболевания, выражавшееся в исчезновении приступов удушья, кашля, одышки и других признаков бронхиальной обструкции.

После начала лечения АР препаратом Кестин у больных, до этого получавших базисную терапию по поводу БА, наблюдалось улучшение течения этого заболевания, выражавшееся в уменьшении выраженности и частоты ее симптомов и в достоверном повышении показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

Таким образом, можно сделать вывод: уменьшая воспаление и отек слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, препараты антигистаминного действия положительно влияют на состояние бронхов. Возможно, это влияние осуществляется за счет того, что улучшаются кондиционирующая и фильтрующая функции носа, в результате чего улучшается очистка воздуха, поступающего в нижние отделы дыхательных путей. Кроме того, уменьшение выраженности воспаления в верхних отделах дыхательных путей приводит к уменьшению патологической импульсации по цепи ринобронхиального рефлекса, что, в свою очередь, ведет к уменьшению бронхиальной гиперреактивности. ☺

NB

Преимущества антигистаминного препарата второго поколения эбастина (Кестин)

- ✓ Устраняет симптомы аллергического ринита, в том числе ощущение заложенности носа.
- ✓ Обладает противовоспалительным действием (может применяться при лечении синуситов, дерматозов, вялотекущих воспалительных реакций).
- ✓ Эффективное действие препарата продолжается более 24 часов.
- ✓ Возможно лечение по прерывистой схеме – 5 дней приема + 2 дня перерыв.
- ✓ Применение удвоенной дозировки (Кестин 20 мг) эффективно и безопасно при тяжелой аллергии.
- ✓ Не вызывает сонливости и привыкания.

Уважаемые коллеги!
Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москве
с 23 по 26 октября 2012 г.



Организатор конгресса
Российское
респираторное общество

Место проведения
г. Москва, Ленинский проспект 14, Российская академия наук
(ст. м. «Шаболовская», «Фрунзенская», «Октябрьская»)

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса профессор **А.С. БЕЛЕВСКИЙ**

Научная программа конгресса

Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи. Эпидемиология заболеваний органов дыхания. Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания. Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети. Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания. Орфанные заболевания. Интервенционная пульмонология: бронхоскопия,

торакоскопия, медианоскопия, новые рекомендации по плевральной пункции, криотерапия. Профессиональные заболевания легких. Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания. Легочная гипертензия. Функциональные методы диагностики. Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры. Морфология для клиницистов. Рак легких: современные рекомендации по диагностике и показания к методам лечения. Медицина сна. Образовательные программы в пульмонологии. Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе pulmo2012@mail.ru, rropulmo@mail.ru

(правила оформления заявки размещены на сайте)

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 10.09.2012 г. (правила оформления – на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) необходимо до 25 сентября 2012 г. прислать по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС. Регистрационный взнос до 1 августа 2012 г. составляет 1900 рублей, после 1 августа 2012 г. – 3800 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества составляет до 1 августа 2012 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа 2012 г. – 2000 рублей.

Регистрационный взнос для студентов и ординаторов до 1 августа 2012 г. составляет 500 рублей, после 1 августа 2012 г. – 900 рублей.

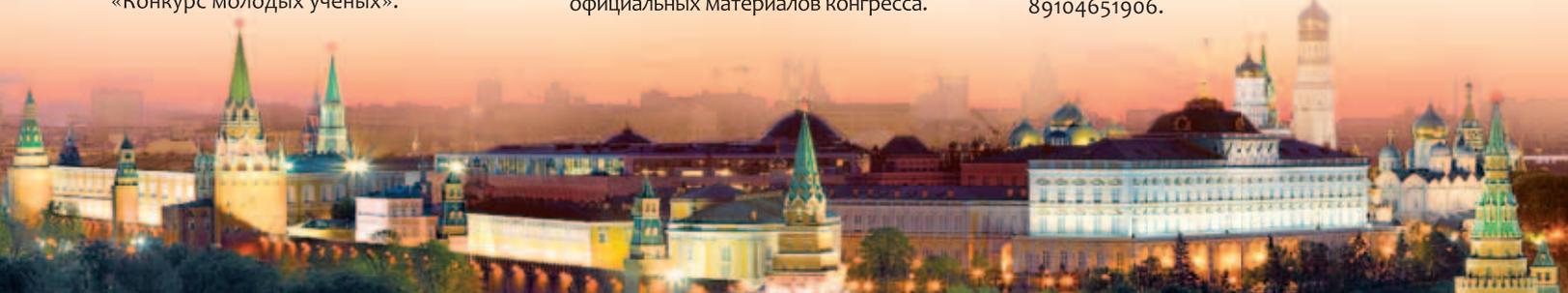
Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеет право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса.

По вопросам регистрации и проживания: regpulmo@yandex.ru, тел. 8 (495) 940 63 31

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать pulmo2012@mail.ru до 5 октября 2012 г.

Постер представляется на русском языке. Правила оформления постеров размещены на сайте www.pulmonology.ru.

ВЫСТАВКА В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимает компания «ПроФГрупп»: Москва, Шмитовский пр., 3, тел. (495) 255-94-13, 255-95-94, 605-34-46, 89104651906.





Эффективная защита слизистой носа у больных аллергическим ринитом

Д.м.н., проф. Н.М. НЕНАШЕВА

Показана эффективность порошка микродисперсной инертной целлюлозы (Назаваль) для профилактики развития симптомов аллергического ринита (АР). Применение данного средства наиболее эффективно в случае его использования до и в течение всего периода контакта с аллергеном. Механизм действия Назавалья заключается в защите слизистой носа от попадания в организм аэроаллергенов. Назаваль уменьшает выраженность уже развившихся симптомов АР у взрослых и детей и способствует сокращению объема фармакотерапии, применяемой для купирования симптомов АР.

Введение

Аллергический ринит – воспалительное заболевание, в основе которого лежит аллергическая IgE-обусловленная реакция, развивающаяся в слизистой носа в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды, проявляющееся ринореей, чиханием, зудом в носу, нарушением носового дыхания и, зачастую, обоняния. АР – одно из наиболее распространенных заболеваний человека, встречающееся практически во всех странах мира и поражающее от 15 до 40% лиц всех возрастов. Только в Европе АР страдают 30% населения [1, 2]. В Российской Федерации АР больны от 7 до 13% населения [3]. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, однако он является причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, трудностей в обучении и профессиональной деятельности. Кроме того, важность про-

блемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА), острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. Установлено, что у 24% детей аллергический ринит явился predisposing фактором для развития острого и хронического среднего отита, а в 28% случаев – хронического риносинусита [1]. БА значимо чаще развивается у больных АР, а симптомы ринита присутствуют более чем у 80% больных БА [2, 4]. Таким образом, медико-социальное значение аллергического ринита обусловлено его широкой распространенностью, влиянием на качество жизни больных, способностью ухудшать течение БА и нередко (у 32–49% больных) предшествовать ее началу, а также влиять на развитие других заболеваний ЛОР-органов. У большинства пациентов с АР можно достичь контролируемо-

го течения заболевания с помощью терапии, одобренной международными и национальными руководствами и, как правило, включающей следующие этапы: предупреждение контакта с аллергеном, фармакотерапию, специфическую иммунотерапию. Основными видами фармакотерапии АР является применение оральных и топических антигистаминных препаратов, назальных глюкокортикостероидов (ГКС), кромонов, антилейкотриеновых препаратов и деконгестантов.

Однако, несмотря на применение назначенных препаратов, до 20% больных со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами АР продолжают страдать от этого заболевания [5]. Кроме того, с сезонным АР часто ассоциирован аллергический конъюнктивит, симптомы которого существенно труднее поддаются контролю, чем симптомы ринита [6]. Как показало исследование, проведенное в США [7], неэффективность фармакотерапии является одной из основных причин отказа от терапии среди пациентов с АР (рис. 1) [7]. В этой связи актуальным является поиск новых методов лечения и профилактики АР. Одним из таких средств является инертный порошок целлюлозы – Назаваль (производства компании Nasalaze Ltd.). Средство, относительно недавно (в 1994 г.) появившееся в Англии, сегодня успешно применяется уже в 50 странах мира.



Рис. 1. Причины, по которым пациенты прекратили принимать лекарственные препараты для лечения аллергического ринита

Характеристика Назаваль и механизм его действия

Назаваль представляет собой микродисперсный порошок целлюлозы в спрее-дозаторе. Механизм действия этого средства заключается в защите слизистой носа от поступления в организм аэроаллергенов (пыльца растений, бытовых аллергенов, эпидермальных аллергенов животных и птиц) и других аэрополлютантов, попадающих в носовую полость при вдыхании воздуха. Микродисперсный порошок целлюлозы из спрея-дозатора попадает на слизистую носовых ходов, связывается со слизью и образует прозрачный гелеобразный слой, который выстилает носовую полость и служит естественным барьером, предупреждающим проникновение аэроаллергенов и поллютантов в организм, таким образом препятствуя развитию аллергической реакции (рис. 2). В дальнейшем этот гель выводится благодаря работе мукоцилиарного аппарата.

Целлюлозная добавка, в том числе порошок целлюлозы, является безопасной для здоровья, разрешена в странах Европейского союза (обозначение E 460, согласно Регламенту европейских Парламента и Совета по пищевым добавкам) и широко применяется в пищевой, кондитерской и медицинской промышленности в качестве носителя, стабилизатора, регулятора влажности, наполнителя или разделителя, причем для большинства продуктов питания без ограничения количес-

тва. Порошок целлюлозы обладает умеренным бактерицидным действием, однако не относится к лекарственным препаратам, поэтому Назаваль не является лекарством, а представляет собой защитное медицинское средство, высокого 1-го класса безопасности, пригодное для длительного использования.

Важным свойством Назавалья является то, что размер микро-частиц целлюлозы варьирует от 5 до 500 мкм (средний размер 118 мкм), что позволяет им проникать только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол, поскольку размер респираторных частиц, способных достичь нижних дыхательных путей, должен быть меньше 5 мкм. Гелеобразная пленка, образуемая микродисперсным инертным порошком растительной целлюлозы, довольно легко удаляется при высмаркивании, поэтому после каждого очищения полости носа требуется повторное применение Назавалья. Элиминация образующей Назавалем защитной пленки в результате мукоцилиарного транспорта являлась одним из критических моментов в характеристике данного средства. Однако исследование N. Åberg и соавт. (2011) убедительно показало, что образование гелеобразной пленки порошком гидроксипропилметилцеллюлозы приводит к выраженному снижению скорости мукоцилиарного клиренса [8]. Аппликация 10 мг микродисперсной целлюлозы приводит к удлинению времени мукоци-

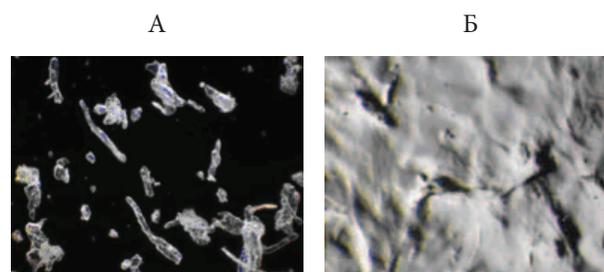
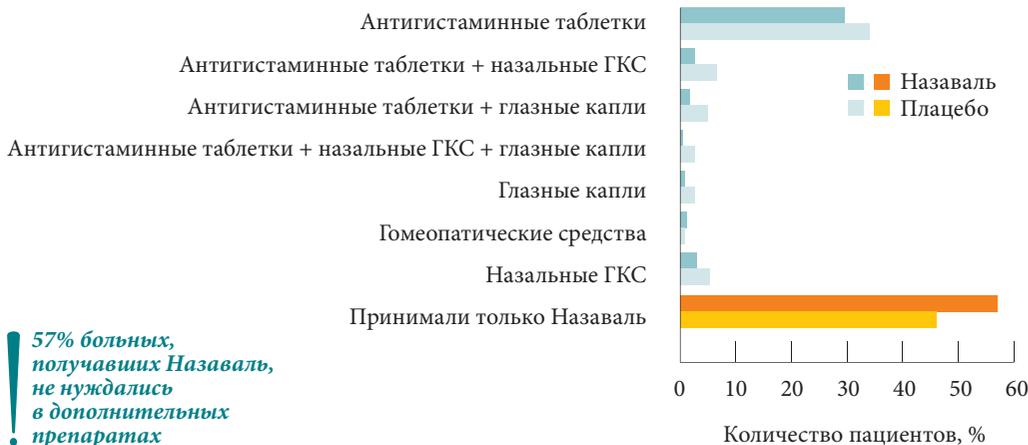


Рис. 2. Микродисперсный порошок целлюлозы – увеличение в 100 раз: А – Назаваль порошок в сухом виде (перед применением); Б – Назаваль порошок после нанесения на влажную поверхность (после применения)

лиарного клиренса с 11,14 мин до 35,45 мин ($p < 0,0005$); аппликация 20 мг удлинит этот интервал до 50,37 мин. Таким образом, была продемонстрирована способность целлюлозы длительно оставаться на слизистой носа и служить барьером для проникновения аллергенов, не только не нарушая функцию мукоцилиарного аппарата, но, напротив, способствуя в конечном итоге ее восстановлению. Данный факт был показан в клиническом исследовании, проведенном у 100 детей и подростков с АР (возраст больных составил от 1,5 до 18 лет; средний возраст – 8,2 года). Уровень мукоцилиарного клиренса определяли *in vivo* с помощью метода простого инвазивного нанесения контрастного вещества (3% Эдикол оранж + 97% $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$). Измерение проводили дважды: до начала лечения и через 2 дня после завершения 6-недельного курса применения Назавалья. Выявлено увеличение скорости клиренса с 39 мин (средняя базальная скорость) до 18,15 мин после лечения ($p < 0,001$). На начальном этапе исследования у 51 пациента был отмечен пролонгированный клиренс (средний показатель 55,23 мин при диапазоне от 31 до 80 мин). После лечения микродисперсным порошком целлюлозы этот показатель снизился до 21,1 мин. Только у 5 детей не было отмечено улучшения, у них мукоцилиарный клиренс остался по-прежнему замедленным – более 37 мин.

Таким образом, в результате лечения Назавалем отмечено зна-



57% больных, получавших Назаваль, не нуждались в дополнительных препаратах

Рис. 3. Количество пациентов, нуждавшихся в дополнительных препаратах на фоне терапии Назавалем и плацебо

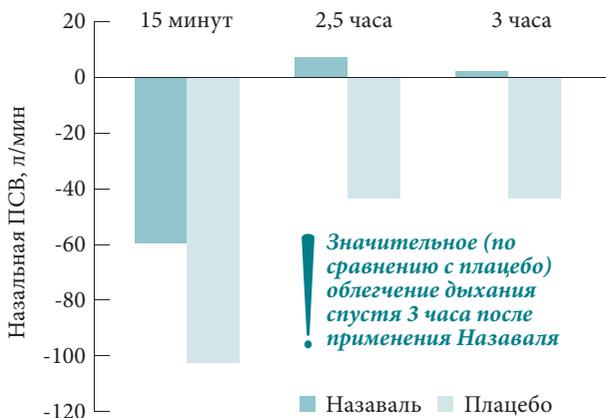


Рис. 4. Разница между базальной назальной пиковой скоростью выдоха (ПСВ) и ПСВ после провокации специфическим аллергеном

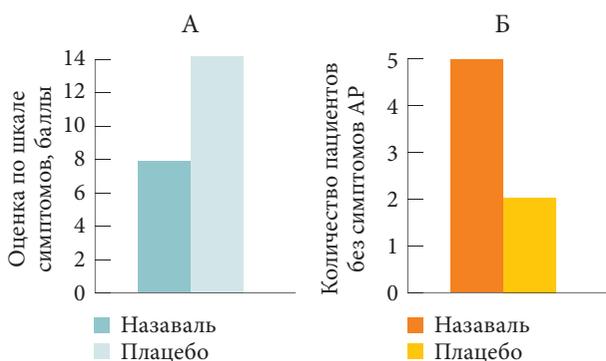


Рис. 5. Разница в клинических проявлениях персистирующего аллергического ринита (АР) после провокации аллергеном клеща домашней пыли у пациентов, применявших Назаваль и плацебо (А – выраженность ринореи через 4,5 ч после провокации аллергеном ($p < 0,05$); Б – число пациентов без симптомов АР через 4,5 ч после провокации аллергеном)

свидетельствует о превентивном действии Назавалья в отношении аллергического воспаления [11]. После применения плацебо такого эффекта отмечено не было.

Клиническая эффективность Назавалья

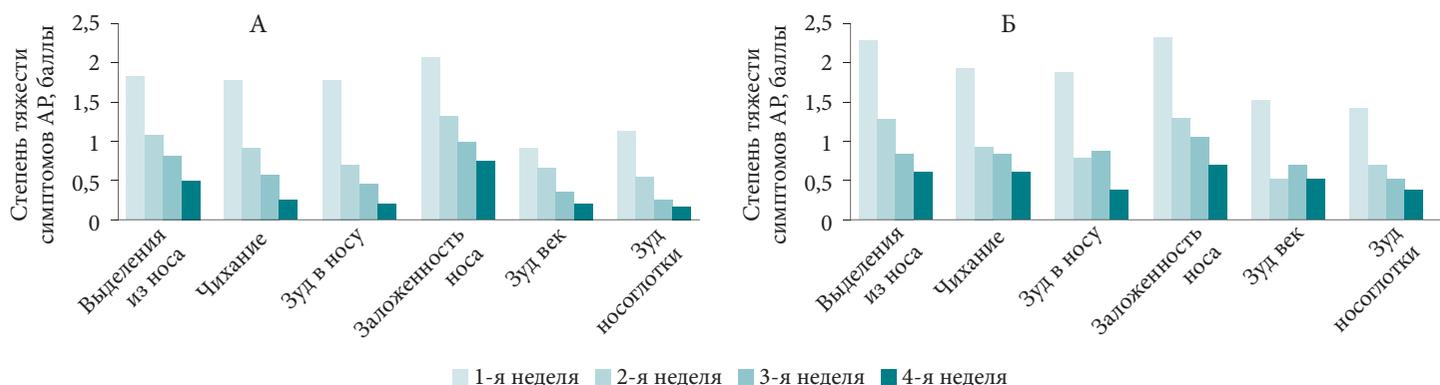
Клиническая эффективность порошка микродисперсной целлюлозы продемонстрирована в нескольких зарубежных и отечественных исследованиях, проведенных у детей, подростков и взрослых, страдающих сезонным и круглогодичным АР. Большая часть этих исследований являлась простыми, открытыми, наблюдательными, меньшая – двойными слепыми плацебоконтролируемыми исследованиями, но все они показали эффективность применения микродисперсного порошка целлюлозы для профилактики и лечения АР.

В одном из первых исследований, проведенных в Англии у 102 взрослых больных сезонным АР, была показана эффективность Назавалья у 77% пациентов [12]. После завершения 6-недельного периода исследования более 70% его участников оценили эффективность порошка целлюлозы как «хорошую» или «высокую». Облегчение симптомов происходило в течение 0,1–3 ч после применения Назавалья. Побочные эффекты наблюдались редко, но на первой неделе 10% больных отметили, что легко вдыхают большой объем порошка и это вызывает неприятное ощущение в области задней стенки глотки. У одного пациента отмечался зуд век, другой отметил боль в горле. Однако эти симптомы могли быть также связаны с проявлениями АР. Наиболее распространенным неудобством были трудности, возникшие при определении объема порошка, оставшегося во флаконе из непрозрачного белого пластика. В одном случае, когда порошок практически закончился, у участника не немедленно возникли серьезные симптомы АР.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании од-

чительное улучшение назального мукоцилиарного клиренса и увеличение скорости инспираторного потока (Peak Nasal Inspiratory Flow Rate, PNIFR), что обусловлено, по видимому, регенерацией и нормализацией реснитчатого эпителия вследствие сокращения отека и аллергического воспаления.

Нарушение барьерной функции слизистых (их повышенная проницаемость) у больных аллергией является важнейшим звеном формирования аллергического ответа [9], что делает применение микродисперсной целлюлозы патогенетически обоснованным. В исследовании *in vitro* механизма действия геля, образуемого порошком микродисперсной инертной целлюлозы, показано, что диффузия аллергена клеща домашней пыли (Der p1) через гелеобразную пленку значительно снижалась во все временные точки (15, 30, 45, 60, 180 и 360 мин). Через 15 мин через пленку диффундировало только 0,76% от базального количества аллергена; через 360 мин – 14%, тогда как в группе контроля (агарный гель) диффузия аллергена составила 100% [10]. В другом клиническом исследовании продемонстрировано снижение уровня эозинофильного катионного протеина (eosinophil cationic protein, ECP) в назальном секрете пациентов, страдающих сезонным АР, которые до назальной провокации аллергена применяли порошок целлюлозы, что



Степень тяжести симптомов АР оценивалась по балльной системе, где «0» – симптомы отсутствуют; «1» – легкая (симптомы имеются, но не влияют на образ жизни); «2» – умеренная (симптомы имеются, оказывают умеренное влияние на обычный образ жизни); «3» – тяжелая (симптомы в выраженной степени ухудшают состояние и мешают заниматься повседневными делами).

Рис. 6. Динамика симптомов аллергического ринита (АР) у детей (А) и взрослых (Б) в результате 4-недельного курса лечения Назавалем

на группа пациентов принимала Назаваль, а другая – плацебо. Пациенты обеих групп принимали также препараты для лечения АР, наиболее часто используемыми средствами были антигистаминные препараты [13]. В качестве критерия эффективности Назаваль использовали применение препаратов, необходимых для контроля симптомов АР. В исследование были включены 97 взрослых пациентов, имеющих симптомы АР в сезон пыления злаковых трав.

Значимых различий в отношении симптомов АР в сравниваемых группах пациентов выявлено не было, однако установлена существенная разница в объеме фармакотерапии, применяемой больными сравниваемых групп (рис. 3) [13]. Между группами не было отмечено значимых различий, однако при анализе применения антигистаминных средств в целом (то есть количества больных, использующих антигистаминные препараты независимо от того, применялись ли они в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами), частота их использования у пациентов в группе активного лечения составляла 34% в сравнении с 48% в группе плацебо ($p < 0,05$). Следующими по частоте использования были назальные ГКС. С учетом всех дней с умеренным и выше уровнем содержания пыльцы травы в воздухе, назальные спреи использовали

10% пациентов группы Назаваль в сравнении с 14% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). 57% больных, получавших Назаваль, не нуждались в приеме дополнительных препаратов в сравнении с 44% больных в группе плацебо (рис. 3) [13]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что применение инертного порошка целлюлозы сокращает применение фармакологических лекарственных препаратов для контроля симптомов АР, что является особенно важным в некоторых популяциях больных: дети и пожилые люди, беременные и кормящие женщины.

Превентивное применение Назаваль значительно улучшает назальное дыхание после провокации аллергеном, что было показано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании J.C. Emberlin и R.A. Lewis [11]. Разница в назальной пиковой скорости выдоха (ПСВ) после провокации аллергена луговых трав у больных, получавших микродисперсную целлюлозу, и пациентов, применявших плацебо, была достоверна во все временные точки после провокации ($p < 0,01$ во всех временных точках) (рис. 4) [11]. Эти же авторы провели аналогичное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с перекрестным дизайном у 15 пациентов с персистирующим АР, вызванным аллергией к клещу домашней пыли

[14]. Результаты продемонстрировали существенную разницу в выраженности симптомов АР (ринорея, чихание, зуд) (рис. 5) [12] и уровне эозинофильного катионного белка в назальном секрете после назального провокационного теста с аллергеном клещей. Пациенты, получавшие Назаваль, имели статистически значимо меньшую ($p < 0,05$) интенсивность симптомов АР после провокации (рис. 5) [12]. Это позволило авторам сделать вывод, что порошок инертной целлюлозы эффективно уменьшает симптомы персистирующего АР, вызванного аллергией к клещу домашней пыли.

Отечественный опыт применения Назаваль

В РФ Назаваль зарегистрирован и разрешен к применению с 2009 г. Несколько отечественных

Использование инертного порошка целлюлозы сокращает применение фармакологических лекарственных препаратов для контроля симптомов АР, что является особенно важным в некоторых популяциях больных: дети и пожилые люди, беременные и кормящие женщины.

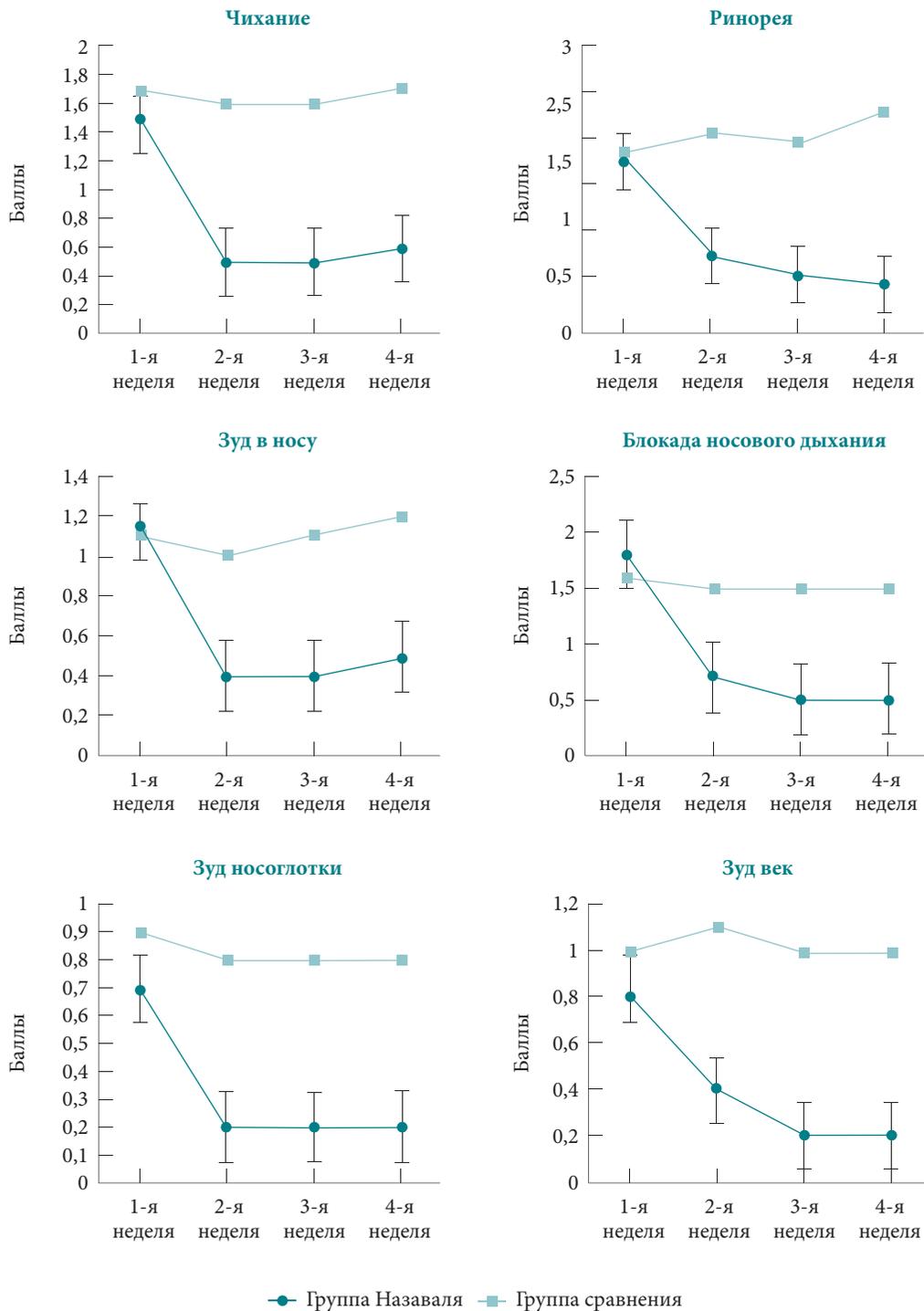


Рис. 7. Динамика симптомов аллергического ринита (АР) и конъюнктивита на фоне приема Назаваль в сравнении с симптоматической фармакотерапией у детей с сезонным АР

исследований у взрослых и детей показали его эффективность в терапии АР. Т.В. Захаржевской и соавт. [15] было проведено открытое несравнительное исследование по оценке

эффективности и безопасности спрея Назаваль в профилактике и лечении АР. В исследовании приняли участие 48 больных (25 взрослых и 23 детей) с АР. Длительность лечения составила

4 недели с еженедельной оценкой клинических проявлений АР. Было показано, что Назаваль уменьшает выраженность симптомов АР уже на первой неделе применения и улучшает оценку качества жизни пациентов с АР более чем в 2 раза (рис. 6) [15]. Н.А. Геппе и соавт. провели открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности назального спрея Назаваль у 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет с диагнозом «сезонный АР» [16]. 30 детям был назначен микродисперсный порошок целлюлозы, 20 детей вошли в группу сравнения и получали симптоматическую терапию. Оценивались объективные и субъективные симптомы сезонного АР до лечения и через 2, 4 и 6 недель после начала применения Назаваль. Симптомы оценивались по трехбалльной шкале: «0» – отсутствие симптомов, «1» – слабая степень выраженности, «2» – умеренная степень выраженности, «3» – выраженные симптомы АР. В период наблюдения в обеих группах разрешено было использовать сосудосуживающие и антигистаминные препараты, назальные спреи ГКС за 15–20 мин до использования микродисперсного порошка целлюлозы. Через 2 недели от начала применения микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) у больных достоверно уменьшились все симптомы сезонного АР: ринорея – с $1,8 \pm 0,4$ до $0,8 \pm 0,6$ балла; чихание – с $1,5 \pm 0,6$ до $0,5 \pm 0,6$; зуд в носу – с $1,2 \pm 0,5$ до $0,4 \pm 0,5$; блокада носового дыхания – с $1,8 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,6$ балла ($p < 0,001$) (рис. 7). У большинства пациентов (73%) отчетливое улучшение состояния отмечалось уже к пятому дню от начала применения Назаваль. В последующие 2 недели у 12 детей (40%) симптомы купировались полностью. У остальных детей отмечалось дальнейшее снижение симптомов АР. Важным моментом этого исследования является влияние терапии Назавалем на сопутствующие АР симптомы конъюнктивита.

Настоящая защита от аллергии



www.nasaval.ru

Назаваль

ЕСТЕСТВЕННЫЙ БАРЬЕР

спрей для носа,
уникальное
средство
для профилактики
и лечения
аллергического
ринита

Реклама

- Микродисперсный порошок целлюлозы образует прозрачный гелеобразный слой, который выстилает носовую полость и служит естественным барьером проникновению аэроаллергенов и поллютантов в организм, препятствуя развитию аллергической реакции
- Состоит только из натуральных компонентов
- Разрешен к применению у взрослых, детей и беременных женщин

Производитель: «Назалезе ЛТД», Великобритания.
Дистрибьютор в России: ООО «Фармаваль».
Представительство АО «Замбон С.П.А.» (Италия)
119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17
Тел.: (495) 933-38-30 (32), факс: (495) 933-38-31
E-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

PHARMA VAL

Zambon



Номер РУ: ФСЗ 2008/02844 от 13.08.2009
Информация для специалистов здравоохранения

**ВОЗМОЖНЫ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

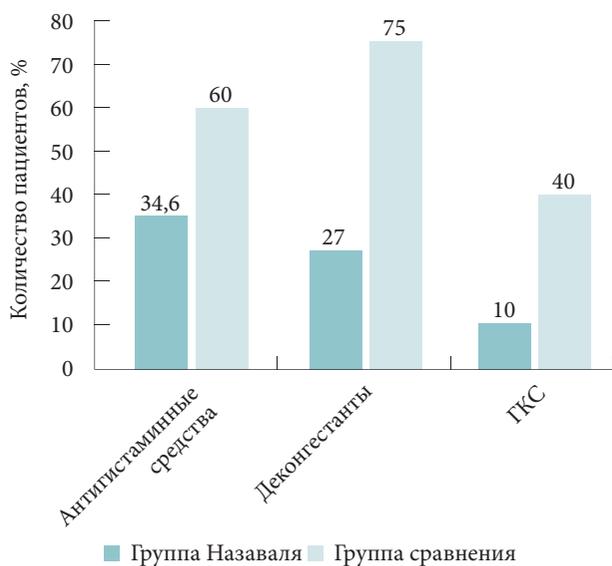


Рис. 8. Частота применения фармакотерапии (% пациентов) в исследуемых группах

Спустя две недели от начала лечения микродисперсным порошком инертной целлюлозы зуд век у пациентов уменьшился с $0,8 \pm 0,7$ до $0,4 \pm 0,5$ балла, а через 4 недели зуд век уменьшился до $0,2 \pm 0,3$ балла (рис. 7) [16].

На фоне применения спрея Назаваль 9 детей (34,6%) эпизодически получали антигистаминные препараты, 7 детей (26,9%) – деконгестанты, 3 ребенка (10%) – назальные ГКС. В группе сравнения симптомы сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, что требовало частого приема антигистаминных препаратов – у 8 детей (40%), деконгестантов – у 15 детей (75%), 8 пациентов (40%) использовали назальные ГКС (рис. 8) [16].

Литература
→ С. 74

Порошок микродисперсной инертной целлюлозы (Назаваль) является эффективным средством профилактики развития симптомов аллергического ринита: зуда в носу, отека слизистой носа и нарушения носового дыхания, обильных слизистых выделений из носа, приступов чихания и зуда век.

У 2 детей (6,6%) со среднетяжелым сезонным АР Назаваль оказался малоэффективным и к терапии были добавлены назальные ГКС. Двое детей (6,6%) отметили усиление чихания после применения Назаваль, у них препарат был отменен.

В целом большинство родителей и врачей (86,4%) оценили микродисперсный порошок целлюлозы как высокоэффективное средство для профилактики и лечения сезонного АР.

На основании вышеприведенных данных авторами сделано заключение об эффективности микродисперсной целлюлозы для профилактики и лечения сезонного АР у детей; об эффективности медицинского средства свидетельствовало не только снижение интенсивности симптомов АР и сопутствующего конъюнктивита, но и уменьшение потребности в дополнительной фармакотерапии [16].

В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России проведено открытое несравнительное исследование с целью оценки эффективности средства Назаваль у 30 взрослых пациентов, страдающих АР, вызванным пыльцевой аллергией [17]. Оценка эффективности Назаваль проводилась на основании сравнения результатов провокационных назальных тестов, полученных до и после его применения. Эффективность Назаваль показана у 28 (99,6%) человек, что проявилось статистически достоверным уменьшением назальной реактивности на причинно-значимый аллерген. Средняя пороговая концентрация аллергена при проведении провокационных назальных тестов исходно составила 1250 PNU (protein nitrogen unit – единица белкового азота)/мл, а после применения Назаваль – 5000 PNU/мл ($p < 0,001$), при этом 4 пациента не отметили появления симптомов даже при провокации с использованием максимальной концентрации аллергена – 10 000 PNU/мл. Наилучшие результаты были получены у пациентов с изоли-

рованной пыльцевой сенсibilизацией и легким течением ринита. Двое пациентов, у которых Назаваль не был эффективен, имели сочетанную пыльцевую и бытовую сенсibilизацию. Авторами высказывается предположение о том, что наличие бытовой сенсibilизации обуславливает персистирующее аллергическое воспаление слизистой носа и повышенную назальную гиперреактивность даже в отсутствие клинических проявлений ринита. Поскольку Назаваль не обладает противовоспалительным или противоаллергическим действием, нельзя ожидать, что он сможет повлиять на течение уже развившейся аллергической реакции, но в составе комплексной терапии АР Назаваль сможет блокировать дальнейшее поступление аллергена с вдыхаемым воздухом. На фоне приема Назаваль ни у одного из пациентов не было отмечено ни одного нежелательного явления.

Заключение

Таким образом, порошок микродисперсной инертной целлюлозы (Назаваль) является эффективным средством профилактики развития симптомов аллергического ринита: зуда в носу, отека слизистой носа и нарушения носового дыхания, обильных слизистых выделений из носа, приступов чихания и зуда век. Применение данного средства будет более эффективным, если начинать его использование до начала и продолжать в течение всего периода контакта с аллергеном. Вместе с тем Назаваль уменьшает выраженность уже развившихся симптомов АР у взрослых и детей и способствует сокращению объема фармакотерапии.

Важным преимуществом Назаваль является его безопасность и возможность использования у детей и пожилых лиц, женщин в период беременности и кормления грудью, так как он не содержит активных фармацевтических ингредиентов и не обладает системным действием.



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общемедицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Поллиноз: проблема актуальна и сегодня

К.м.н. Е.В. ПЕРЕДКОВА

В последние годы во всем мире отмечается рост заболеваемости поллинозом, расширился спектр сенсибилизации и увеличилась продолжительность обострений у больных. В обзоре описаны этиология, клиника, диагностика и лечение пыльцевой аллергии. Детально изложены методы немедикаментозной и фармакотерапии таких клинических проявлений поллиноза, как аллергический ринит, пыльцевая бронхиальная астма, крапивница, ангиоотек, атопический дерматит и др.

Введение

Поллиноз (пыльцевая аллергия) представляет собой классическое аллергическое заболевание, в основе клинических проявлений которого лежит воспаление, возникающее в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов. При поллинозе в системное аллергическое воспаление вовлекаются слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, кожа, а иногда и другие органы и системы. Пыльцевая аллергия характеризуется широкой распространенностью во многих странах мира, в том числе и в России, где этим заболеванием страдают 10–25% населения [1]. Актуальность этой медико-социальной проблемы обусловлена также тем, что заболеваемость поллинозом в мире продолжает возрастать.

По данным ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России,

в последнее время у больных поллинозом отмечено постепенное ухудшение течения болезни, у 30% появились симптомы бронхиальной астмы (БА), у 25% расширился спектр сенсибилизации и увеличилась продолжительность обострения, у 25% больных заболевание стало носить круглогодичный характер [2]. Многие пациенты прибегают к самолечению, длительное время используя деконгестанты и антигистаминные препараты 1-го поколения. При этом такое лечение протекает без врачебного контроля, а значит, без учета нежелательных побочных эффектов, сопутствующих заболеваний и получаемой по их поводу терапии.

Этиология заболевания

Об этиологии поллиноза стало известно благодаря трудам английского врача Чарльза Блэкли

(С.Н. Blackely), который установил, что этиологическим фактором развития заболевания служит пыльца ветроопыляемых растений. А цветоводы и овощеводы могут, помимо этого, быть сенсибилизированы и пыльцой насекомоопыляемых растений. Выделяют несколько основных групп аллергенных растений: древесные, злаковые и разнотравье, сорняки. Спектр сенсибилизации больных поллинозом зависит от географических и климатических условий, которые определяют время, продолжительность и интенсивность цветения растений, их видовой состав и содержание пыльцы в атмосферном воздухе. В средней полосе России весенний период обострения поллиноза (апрель – май) связан с пылением лиственных деревьев: березы, ольхи, орешника, дуба, клена, ясеня и др. Пыльца хвойных деревьев (ель, сосна), которые пылят с середины мая до середины июня, причиной поллиноза бывает редко. Летний подъем заболеваемости (июнь – июль) вызывает цветение злаковых трав. Наибольшей аллергенной активностью обладают дикорастущие злаки (тимофеевка, овсяница, ежа сборная, пырей, мятлик луговой, коостер, лисохвост, райграс), меньшей – культивируемые злаки (рожь, кукуруза и др.). Летне-осенний пик обост-



рения поллиноза связан с бурным пылением сорных трав (сложноцветных и маревых) – полыни, лебеды, подсолнечника, чернобыльника, а в южных регионах – амброзии, конопли, циклахены.

У некоторых пациентов отмечается аллергия к какому-то одному аллергену (моносенсибилизация), однако в большинстве случаев выявляется сенсибилизация к нескольким аллергенам одной группы или разным группам аллергенов. У таких больных клинические симптомы присутствуют весь пылевой сезон.

Антигенные свойства пылевых зерен обусловлены белками, которые сосредоточены главным образом в спородерме. Пыльцевые аллергены обладают ферментативной активностью, которая повышает аллергенный потенциал, влияет на превращение аллергена, определяет его способность проникать через барьерные ткани, приводит к образованию молекул, вовлекаемых в продукцию антител (АТ). Интенсивность клинических проявлений поллиноза связана с концентрацией пыльцы растений в воздухе. Обычно для появления клинической симптоматики достаточно присутствия 20 пылевых зерен в 1 м³ воздуха, однако пациенты с высокой степенью сенсибилизации реагируют и на меньшее содержание пыльцы.

Механизм развития пылевой аллергии

Механизм развития поллиноза служит примером классической немедленной IgE-обусловленной аллергической реакции. Развитию клинических проявлений поллиноза предшествует период сенсибилизации. Основным признаком сенсибилизации является повышение уровня аллергенспецифических IgE-АТ в крови. В развивающемся аллергическом воспалении принимают участие тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Аллергенспецифические IgE-АТ фиксируются на высокоаффинных рецепторах, располо-

женных на поверхности тучных клеток. Последующий контакт с аллергеном приводит к связыванию его с антителами на поверхности тучной клетки, активации клетки и секреции медиаторов аллергического воспаления: гистамина, триптазы, кининов, цистеиновых лейкотриенов C₄, D₄, E₄, простагландина D₂. Воздействие медиаторов на эндотелий стенок сосудов и нейрорецепторы слизистой оболочки приводит к возникновению симптомов поллиноза. Это ранняя фаза иммунного ответа. Через 6–8 часов (без дополнительного контакта с аллергеном) развивается поздняя фаза иммунного ответа, обусловленная эозинофилами и Т-лимфоцитами. Активация эозинофилов, базофилов, Th2-лимфоцитов поддерживает активность тучных клеток и приводит к развитию хронического воспаления и формированию специфической и неспецифической гиперреактивности слизистых оболочек. В настоящее время подтверждена концепция минимального персистирующего воспаления, суть которой заключается в том, что аллергическое воспаление, вызванное аллергеном, сохраняется длительное время после прекращения контакта с ним [3].

Клинические проявления поллиноза

Самым частым клиническим проявлением поллиноза является аллергический ринит (АР), он встречается в 95–98% случаев заболевания. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа приводит к появлению приступообразного чихания, обильных водянистых выделений из носа, ощущения зуда и щекотания в носу и носоглотке (иногда в ушах), а также к заложенности носа. Симптомы ринита у таких больных появляются ежегодно в одни и те же месяцы и даже числа, за исключением очень жаркой или холодной, дождливой погоды, когда палинация растений начинается раньше обычного или запаздывает.

В соответствии с современной классификацией АР различают интермиттирующий (симптомы наблюдаются в течение не менее 4 дней в неделю или не менее 4 последовательных недель в году) и персистирующий (симптомы присутствуют более 4 дней в неделю и более 4 последовательных недель в году) АР. По степени тяжести АР может быть легким (у пациента сохраняются нормальный сон, повседневная активность и занятия профессиональной деятельностью, нет мучительных симптомов), среднетяжелым и тяжелым, когда нарушаются сон и повседневная активность, появляются мучительные симптомы, которые мешают профессиональной деятельности, учебе, занятиям спортом. При АР возможно нарушение обоняния из-за стекания выделений по задней стенке глотки, возникает першение в горле, кашель, нередко беспокоит головная боль. Часто к симптомам АР присоединяются симптомы аллергического конъюнктивита – зуд век, слезотечение, покраснение глаз, иногда отек век, ощущение инородного тела в глазах [4].

Установлена связь между АР и БА. Анатомически нос и легкие тесно связаны. В настоящее время принята концепция «единые дыхательные пути – единое заболевание». В рекомендациях ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму») по лечению АР 2008 г. отмечено, что около 80% больных БА страдают ринитом, а 10–40% больных АР заболевают БА. Ринит предшествует развитию астмы у 32–49% пациентов с БА. Развивается единое аллергическое воспаление, в формировании которого принимают участие одни и те же медиаторы. Воспалительный процесс, в который вовлекаются как верхние, так и нижние дыхательные пути, поддерживается и усиливается с помощью механизмов внутренних связей [4]. В редких (4%) случаях БА бывает единственным симп-

отформированности



томом поллиноза. Как правило, у таких больных пыльцевая БА протекает особенно тяжело.

У 17–20% пациентов наряду с типичными проявлениями поллиноза развивается так называемая пыльцевая интоксикация, проявляющаяся нарушением сна, раздражительностью, иногда повышением температуры до субфебрильных значений, слабостью, потливостью, снижением аппетита и работоспособности [5, 6].

У некоторых больных наблюдаются кожные проявления поллиноза: крапивница, ангиоотек, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, который возникает при обильном попадании пыльцы на открытые участки кожи. Для этих проявлений характерна четкая сезонность и/или связь с пребыванием в определенной местности. Кроме того, дерматологические симптомы могут развиваться и вне пыльцевого сезона при использовании кремов, мазей, лосьонов, содержащих растительные компоненты [5, 6].

Возможно развитие и редких, нетипичных проявлений пыльцевой аллергии. В частности, у 2,3% больных возникают поражения желудочно-кишечного тракта: наряду с типичными симптомами поллиноза появляются тошнота, рвота, боли в животе, расстройство стула, гиперсаливация, потеря в весе (иногда значительная) [6]. При поллинозе возможно также поражение урогенитального тракта – цистит, уретрит, вульвовагинит, нефрит. Особенностью таких проявлений является сезонность, благоприятное течение, эффект от противоаллергической терапии, присутствие типичных симптомов пыльцевой аллергии, регресс заболевания после окончания пыльцевого сезона. Известны проявления поллиноза в виде пыльцевого аллергического миокардита, который развивается, как правило, наряду с АР, конъюнктивитом, симптомами пыльцевой БА [6]. Мы наблюдали двух таких больных, симптомы миокардита у которых появлялись в сезон пыления или при попытках про-

ведения аллергенспецифической иммунотерапии [7]. Известны случаи поражения нервной системы – развитие сезонной мигрени, синдрома Меньера, поражения зрительного нерва, пыльцевой эпилепсии, арахноэнцефалита. Нетипичные проявления поллиноза трудны для диагностики, но знание о возможности полиорганных поражений может помочь избежать врачебных ошибок.

У больных, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, нередко развивается перекрестная пищевая аллергия к продуктам растительного происхождения (фруктам, овощам, орехам, пищевым злакам, бобовым, бахчевым культурам и др.). В основе таких реакций лежит IgE-опосредованная перекрестная реактивность, обусловленная наличием в растениях белков-паналлергенов [8]. Перекрестная пищевая аллергия может проявляться синдромом оральной аллергии (зуд в ротовой полости, жжение, покалывание, отечность языка, губ, неба), симптомами со стороны верхних и нижних дыхательных путей (ринорея, зуд крыльев носа, приступы чихания, заложенность носа, кашель, бронхоспазм), острой крапивницей, ангиоотеком, гастроинтестинальными симптомами (боли в животе, тошнота, рвота, диарея), иногда развитием контактной крапивницы (при приготовлении салатов, чистке овощей), которая может сочетаться с респираторными проявлениями. Самое грозное проявление перекрестной пищевой аллергии – анафилактические реакции, которые могут развиваться в любое время года при приеме в пищу продуктов, имеющих перекрестную реактивность с пыльцой.

Диагностика поллиноза

Диагностика поллиноза включает несколько этапов. Первый из них предполагает изучение анамнеза пациента. Пыльцевую аллергию позволяют заподозрить сезонность симптомов, связь их появления с пребыванием в определенной местности, влияние

погодных условий на интенсивность проявлений заболевания, выздоровление по окончании пыльцевого сезона или после отъезда больного в другую климатическую зону, наследственность по атопии, непереносимость некоторых продуктов растительного происхождения и фитотерапии. Для решения о тактике ведения пациента важна информация о сопутствующих заболеваниях и их базисной терапии.

Вторым этапом установления диагноза является клиническое обследование. Необходимо проведение риноскопии, исследование функции легких с оценкой обратимости бронхиальной обструкции, выявление возможной бронхиальной гиперреактивности, электрокардиографическое исследование. Дополнительную информацию дают результаты клинического анализа крови и анализа мочи. При рентгенографии придаточных пазух носа часто обнаруживаются изменения – от легкой «завуалированности» и пристеночного набухания слизистой оболочки до гомогенного затемнения пазух. Помогает в постановке диагноза и микроскопия мазков из полости носа (при АР количество эозинофилов превышает 10% от общего числа клеток).

На следующем этапе осуществляется специфическая аллергологическая диагностика, которая включает проведение кожного тестирования, при необходимости проведение провокационных назальных, конъюнктивальных, а в экспертных случаях – и бронхомоторных тестов со специфическим аллергеном. Специфическое аллергологическое обследование проводят вне пыльцевого сезона, во время ремиссии заболевания, с учетом возможных противопоказаний. При невозможности проведения кожного тестирования проводят определение специфических IgE в сыворотке крови больного. Все результаты специфического обследования должны анализироваться с учетом клинической картины заболевания.



Лечение

Для лечения аллергических заболеваний современная доказательная медицина предлагает несколько методов, которые применяются и при пыльцевой аллергии.

Предупреждение контакта с аллергеном

Поскольку течение заболевания и степень тяжести его симптомов во многом определяются концентрацией пылицы в окружающем воздухе, элиминационные мероприятия представляются одним из важных методов специфической терапии, позволяющим уменьшить выраженность проявлений пыльцевой аллергии и снизить потребность больного в медикаментах [9, 10]. Выезд в другую климатическую зону, лечение в безаллергенных палатах, которыми оборудованы некоторые лечебные учреждения, – меры, которые приводят к регрессу симптоматики. Всем пациентам доступны такие методы уменьшения контакта с аллергеном, как ношение на улице очков, назальный душ изотоническим раствором или использование средства на основе целлюлозы Назаваль, создающего после распыления в полости носа невидимую защитную пленку, которая мешает проникновению аллергена в слизистую оболочку носа. Рекомендуется ограничить время пребывания на улице, в загородной зоне, парках. Кроме того, может быть полезна установка кондиционеров, очистителей воздуха. Обязательным условием успешного лечения является исключение любой фитотерапии, растительных косметических средств и пищевых продуктов, вызывающих перекрестную реактивность. Элиминационные мероприятия особенно важны для тех пациентов, у которых имеются ограничения по применению фармакотерапии (беременные и кормящие женщины, дети раннего возраста, больные с тяжелой сопутствующей патологией) [11, 12]. Важную роль играют и образовательные программы для пациен-

тов. Пациент должен знать о своем заболевании и понимать, что для достижения успеха в лечении необходимы усилия со стороны не только врача, но и самого больного.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Эффективным методом лечения поллиноза является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Она изменяет характер реагирования организма на аллерген, влияет на патогенез заболевания, помогая предотвратить прогрессирование болезни, появление новых симптомов, уменьшить вероятность расширения спектра сенсибилизации. В настоящее время доступны разные методы и разные схемы АСИТ. Аллерговакцина может вводиться подкожно, сублингвально, интраназально [8, 13].

Фармакотерапия

Фармакотерапия занимает важное место в лечении поллиноза. В большинстве случаев именно медикаментозное лечение позволяет контролировать симптомы пыльцевой аллергии. Группы препаратов различаются между собой по производимому клиническому эффекту.

Антигистаминные лекарственные средства (АГЛС). Будучи одним из важных медиаторов аллергической реакции, гистамин «отвечает» за проявление основных симптомов поллиноза. В аллергическую реакцию вовлекаются следующие подвиды гистаминовых рецепторов: H_1 и H_4 . Активация H_1 -рецептора приводит к появлению зуда, вазодилатации, экссудации, эритемы, стимуляции кашлевых рецепторов и вагусных афферентных волокон, секреции гистамина, экспрессии молекул клеточной адгезии. Раздражение H_4 -рецепторов участвует в формировании зуда, продукции цитокинов и эйкозаноидов, хемотаксисе лейкоцитов и дендритных клеток. Существуют две группы АГЛС, действующих на H_1 -рецепторы гистамина. Препараты 1-го поколения (классические, или

седативные) наряду с антигистаминным действием обладают антихолинергическими свойствами – уменьшают экзокринную секрецию, повышают вязкость секретов. Центральная холинолитическая активность приводит к седативному и снотворному эффектам, усиливает действие депрессантов центральной нервной системы (ЦНС). Нейротрансмиссия в ЦНС приводит к седативному эффекту, нарушению координации, когнитивных и психомоторных показателей. Следствием воздействия АГЛС 1-го поколения на мускариновые рецепторы могут быть сухость во рту, задержка мочи, синусовая тахикардия. Результатом воздействия на альфа-адренергические рецепторы является снижение артериального давления (АД), синусовая тахикардия, головокружение, а на серотониновые – прибавка в весе. Некоторые АГЛС 1-го поколения оказывают местноанестезирующее действие. Для препаратов этой группы характерен короткий период действия и быстрое развитие тахифилаксии. АГЛС 2-го поколения (неседативные) селективно блокируют H_1 -рецепторы, благодаря этому они лишены ряда побочных эффектов, присущих АГЛС 1-го поколения. Неседативные АГЛС эффективны в отношении большинства симптомов АР (однако эти препараты в меньшей степени действуют на симптомы заложенности носа), конъюнктивита, кожных проявлений аллергии, могут облегчать течение пыльцевой БА. Большинство АГЛС 2-го поколения оказывают не только противоаллергическое, но и противовоспалительное действие. Именно АГЛС 2-го поколения наряду с интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС) рекомендованы международными и национальными документами в качестве лекарственных средств первой линии терапии АР. На фармацевтическом рынке представлены следующие АГЛС 2-го поколения: цетиризин, дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, эбастин,

оториноларингология



акривастин. Длительное действие (до 24 часов, кроме акривастина, который действует 8 часов), отсутствие тахифилаксии и других побочных эффектов, в том числе седативного (цетиризин и левоцетиризин могут оказывать слабоседативный эффект), – неоспоримые преимущества современных АГЛС 2-го поколения [14–16].

Топические формы АГЛС – назальные спреи (азеластин, левокабастин) и глазные капли (азеластин, левокабастин, олопатадин) – используют как в качестве монотерапии при интермиттирующих симптомах, так и в комплексной терапии поллиноза. Их преимуществами являются топическое действие, быстрота наступления эффекта, возможность использования в режиме «по требованию». Кромоны. Для лечения больших пылевой аллергии могут применяться и препараты динатриевой соли кромоглициевой кислоты (кромогликат натрия и недокромил натрия). При поллинозе используют топические формы кромонов – назальный спрей и глазные капли. Предположительно, кромоны блокируют кальциевые каналы мембраны тучных клеток, ингибируют фосфодиэстеразу и окислительное фосфорилирование. Обладая высоким профилем безопасности, кромоны недостаточно эффективны при выраженных симптомах поллиноза, значительно уступая интраназальным ГКС по эффективности. Однако кромоны могут использоваться

в комплексной терапии поллиноза, в частности в виде глазных капель [4]. Следует отметить, что эти препараты нельзя назначить «по требованию» – их необходимо использовать регулярно (4 раза в сутки). *Интраназальные деконгестанты.* Терапевтический эффект деконгестантов направлен на купирование затрудненного носового дыхания. Клиническая эффективность этой группы препаратов основана на эффекте вазоконстрикции, обусловленной активацией альфа-адренергических рецепторов сосудов. Многочисленные исследования показали, что при длительном использовании сосудосуживающих препаратов возникает тахифилаксия, развивается отек слизистой оболочки носа и в конечном итоге формируется медикаментозный ринит. В связи с этим возможно лишь эпизодическое применение вазоконстрикторов или использование короткими курсами до 10 дней [4]. В частности, деконгестанты могут применяться в течение 3–7 дней непосредственно перед назначением топических ГКС у пациентов с выраженным нарушением носового дыхания [17].

Антилейкотриеновые препараты. Лейкотриены – ключевые медиаторы системного аллергического ответа – принимают участие в формировании аллергического воспаления при АР (повышают секрецию слизи, проницаемость стенок сосудов, вызывают отек) и БА (участвуют в развитии бронхоконстрикции, гиперреактивности дыхательных путей, отека слизистой оболочки и гиперсекреции слизи). Для угнетения активности этих медиаторов разработаны антилейкотриеновые препараты. В России зарегистрированы два препарата этой группы: зафирлукаст для лечения БА и монтелукаст для лечения БА и АР у детей с 2-летнего возраста и взрослых. Антилейкотриеновые препараты снижают количество и активность клеток, участвующих в формировании воспаления (эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов), уменьшают ги-

перреактивность бронхов к гистамину и метахолину, при провокации аллергенами тормозят раннюю и позднюю фазы иммунного ответа, редуцируют выраженность симптомов при БА, позволяют уменьшить дозу применяемых ингаляционных ГКС, облегчают симптомы ринита (чихание, зуд в носу, ринорея, заложенность носа) и симптомы конъюнктивита. Применение монтелукаста у пациентов с БА и сезонным АР приводит к уменьшению интенсивности дневных и ночных симптомов ринита, улучшению контроля БА [4, 18].

Интраназальные глюкокортикостероиды. Интраназальные ГКС оказывают мощное противоаллергическое и противовоспалительное действие. Молекулярные механизмы, лежащие в основе противовоспалительного и противоаллергического эффектов интраназальных ГКС, приводят к уменьшению количества тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса в слизистой оболочке носа. В результате сокращается количество медиаторов аллергии, снижается синтез простагландинов и лейкотриенов, уменьшается проницаемость сосудов, секреция слизи, снижается чувствительность рецепторов слизистой оболочки, подавляется ее специфическая и неспецифическая гиперреактивность. Это приводит к редуцированию клинических проявлений ринита – нормализуется носовое дыхание, уменьшается ринорея, зуд, приступы чихания [19, 20]. Отмечен положительный эффект интраназальных ГКС в отношении уменьшения симптомов аллергического конъюнктивита у больных поллинозом [21, 22].

Обладая схожими фармакодинамическими свойствами, интраназальные ГКС различаются по некоторым характеристикам, в частности по системной биодоступности (табл.). Интраназальные ГКС нового поколения, к которым относятся флутиказона пропионат, флутиказона фураат и мометазона фураат, имеют минимальную био-

Важным новшеством в применении мометазона фураата в форме назального спрея является появление в 2012 г. препарата без запаха. Такое улучшение органолептических свойств лекарства крайне важно для пациентов и может оказать влияние на их предпочтения, повысить приверженность лечению и, как следствие, эффективность терапии.



доступность и практически лишены системных побочных эффектов. Клиническая эффективность этих препаратов обусловлена высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам [19].

Мометазона фураат (МФ) зарегистрирован в России по нескольким показаниям – лечение (у детей с 2 лет) и профилактика (у детей с 12 лет и взрослых) АР, лечение острого риносинусита и обострений хронического риносинусита (у детей с 12 лет и взрослых), лечение полипоза носа (у пациентов старше 18 лет). В Германии был выполнен метаанализ 84 исследований применения интраназальных ГКС при АР, был произведен расчет терапевтического индекса, отражающего соотношение эффективности и безопасности препаратов этой группы. При сравнении будесонида, флутиказона пропионата, флутиказона фуuratoа, мометазона фуuratoа, триамцинолона и беклометазона дипропионата эффективность препаратов оценивалась по их действию на назальные и глазные симптомы, а безопасность – по развитию системных побочных эффектов (носовые кровотечения, задержка роста детей) [23]. Безопасность и эффективность были доказаны для всех вошедших в метаанализ интраназальных ГКС. Системный анализ показал, что МФ характеризуется максимальным терапевтическим индексом, что указывает на высокую эффективность препарата и низкий потенциал побочных эффектов [23].

В.М. Prenner и соавт. изучали применение МФ у подростков и взрослых, страдающих сезонным АР. В ходе исследования оценивалось влияние препарата на выраженность симптомов ринита и конъюнктивита, изучалась частота возникновения нежелательных явлений на фоне лечения препаратом в сравнении с плацебо. Результаты исследования показали, что частота нежелательных эффектов в обеих группах была низкой [24]. При сезонном и круглогодичном АР достовер-

Таблица. Характеристика ингаляционных глюкокортикостероидов

Международное непатентованное наименование	Системная биодоступность, %	Разрешены к применению
Мометазона фураат	< 1	с 2 лет
Флутиказона фураат	< 0,5	с 2 лет
Флутиказона пропионат	2	с 4 лет
Будесонид	34	с 6 лет
Беклометазона дипропионат	44	с 6 лет

но уменьшались (в сравнении с плацебо), наряду с назальными, и глазные симптомы – слезотечение, покраснение глаз, зуд век [25]. Применение МФ в дозировке 200 мкг/сут при сезонном АР у подростков и взрослых изучалось в ходе двойного слепого рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования [26]. Терапия начиналась за 4 недели до предполагаемого срока цветения амброзии и продолжалась в течение 8 недель. Основным критерием эффективности было среднее количество дней с минимальной выраженностью симптомов в период от начала цветения амброзии до завершения исследования. Установлено, что МФ в форме назального спрея превосходит плацебо в отношении предотвращения развития симптомов аллергии у пациентов с сезонным ринитом, если препарат начинает применяться до предполагаемого сезона аллергии. Хорошо исследован и профиль безопасности МФ. Так, показано, что применение МФ в дозе 100 мкг/сут в течение 42 дней у детей в возрасте от 2 до 5 лет не оказывает влияния на уровень кортизола в слыворотке крови [27]. Применение МФ на протяжении 1 года у детей в возрасте от 3 до 9 лет не оказало влияния на рост детей [28]. У 360 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которые получали терапию МФ в течение 1 года, не выявлено признаков увеличения внутриглазного давления. Изменений внутриглазного давления не отмечено и в течение 1 года последующего наблюдения [29]. МФ свойственна пренебрежимо малая общая биодоступность

(≤ 0,1%), препарат практически не определяется в плазме крови. Суспензия МФ очень слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте, а то небольшое количество препарата, которое может попасть в желудочно-кишечный тракт после носовой ингаляции, еще до экскреции с мочой или желчью подвергается активному первичному метаболизму.

Применение МФ в форме назального спрея у пациентов с сезонным и круглогодичным АР сопровождалось достоверным уменьшением как симптомов ринита (общая оценка и оценка отдельных симптомов), так и симптомов конъюнктивита (общая оценка) в сравнении с плацебо.

Для препарата характерна хорошая переносимость. Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне применения препарата (головная боль, носовые кровотечения, фарингит), сопоставимы с нежелательными явлениями при применении плацебо. Важным новшеством в применении МФ является появление в 2012 г. препарата без запаха. Из состава был исключен консервант – спирт фенилэтанол, придававший лекарству цветочный запах. Исследования показали, что оптимизация состава может повысить эффективность и переносимость МФ, повлиять на предпочтения пациента и повысить приверженность больных лечению интраназальными ГКС [30]. У пациентов с АР оценка восприятия препарата может даже сыграть критическую роль в обеспечении приверженности терапии [31]. Например, оценка пациентами приемлемости лечения (на основании сенсорного восприятия)



спреями таких интраназальных ГКС, как беклометазон, будесонид, флутиказон пропионат и мометазон фуоат, в перекрестном слепом исследовании 114 пациентов с АР показала, что значительно большее число пациентов предпочитали МФ, поскольку он вызывал меньшее раздражение слизистой оболочки носа, больным нравился его запах, более выраженным было ощущение увлажнения и меньше послевкусие [31]. Следовательно, такое улучшение органолептических свойств лекарства, как устранение запаха, крайне важно для пациентов и может оказать влияние на их предпочтения, повысить приверженность лечению и, как следствие, эффективность терапии [30, 31].

Системные глюкокортикостероиды применяют при тяжелом течении поллиноза, при обострении БА в период максимальной выраженности симптомов, при тяжелых нетипичных проявлениях пыльцевой аллергии. Как правило, назначают короткие курсы лечения.

Согласно рекомендациям ARIA по лечению АР (2001 и 2008 гг.), в зависимости от его формы и степени тяжести при интермиттирующем рините легкого течения применяются пероральные АГЛС, или топические АГЛС, и/или деконгестанты, или антилейкотриеновые препараты. При интермиттирующем рините среднетяжелого течения и персистирующем рините легкого течения – пероральные АГЛС, или топические АГЛС, и/или деконгестанты, или интраназальные ГКС; или антилейкотриеновые препараты (или кромоны). При персистирующем рините среднетяжелого и тяжелого течения назначают интраназальные ГКС (первая линия терапии); при выраженном отеке – интраназальные ГКС в сочетании с деконгестантами; при выраженном зуде, чихании и других проявлениях аллергии – интраназальные ГКС в сочетании с пероральными АГЛС или антилейкотриеновыми препаратами. Назначенная терапия может

требовать коррекции, поэтому больного следует осмотреть через 2–4 недели после начала лечения. При сопутствующем конъюнктивите к терапии добавляют оральные АГЛС, или антигистаминные глазные капли, или кромоны в виде глазных капель.

Лечение пыльцевой БА проводят в соответствии с рекомендациями, данными в документе GINA (the Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) [32]. Для быстрого облегчения симптомов пыльцевой БА применяют бета-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол, тербуталин, формотерол), комбинированные препараты и ипратропия бромид. Реже используют теофиллин короткого действия. Контроль заболевания осуществляется при помощи группы лекарственных средств, обладающих противовоспалительными свойствами, – интраназальные ГКС, системные ГКС, кромогликат натрия и недокромил натрия, длительно действующие бета-2-агонисты в комбинации с интраназальными ГКС, антилейкотриеновые лекарственные средства, теофиллины пролонгированного действия.

Комбинированная терапия ринита и астмы должна быть одинаково безопасной для верхних и нижних дыхательных путей и основываться на принципах доказательной медицины. В согласительных документах ARIA [4, 32] даны рекомендации по оптимальному лечению больных с сочетанной патологией с учетом ступенчатого подхода к терапии. Для лечения таких проявлений поллиноза, как крапивница, ангиоотек, используют АГЛС 2-го поколения, в некоторых случаях АГЛС 1-го поколения парентерально, в тяжелых случаях назначают системные ГКС короткими курсами. При появлении симптомов атопического дерматита к системной терапии АГЛС, а в тяжелых случаях и ГКС, добавляют местное лечение, включающее топические ГКС, средства традиционной топической терапии.

В случае развития редких, нетипичных проявлений пыльцевой аллергии лечение назначают в зависимости от варианта поражения. Международными и национальными рекомендациями предусмотрены следующие профилактические мероприятия: ограничение общей антигенной нагрузки, контроль за содержанием пыльцы в помещении, соблюдение элиминационной диеты, исключение воздействия триггерных факторов и любой фитотерапии [4, 9, 10]. Таким образом, своевременная диагностика и рациональная терапия позволяют контролировать течение заболевания.

Клинические особенности пыльцевой аллергии

По наблюдению врачей и пациентов, каждый пыльцевой сезон протекает по-разному. Иногда больному достаточно приема антигистаминных препаратов, а в некоторые сезоны проявления поллиноза настолько тяжелы, что требуется стационарное лечение. От чего это зависит? Этиологическая значимость аллергенов в развитии поллиноза и тяжесть аллергического воспаления определяются состоянием защитных внутренних барьеров, характером иммунного ответа на воздействие аллергена, факторами внешней среды [33]. Наблюдается связь между формированием и клиническими особенностями пыльцевой аллергии и аэропалинологической картиной. На концентрацию пыльцы в воздухе влияют средняя температура воздуха, его относительная влажность, скорость ветра, уровень осадков за сутки, техногенные воздействия на аллерген [34]. В результате изменения климата (снижение зимней температуры и повышение ее весной) уровень концентрации пыльцы испытывает колебания. Сроки пыльцевых сезонов и пик концентрации в воздухе пыльцы деревьев и трав меняются – так, например, в последние годы в Европе произошел сдвиг сроков палинации березы. По причине



потепления климата изменения в сроках палинации растений наблюдаются и в России.

Меняется и распространенность сенсibilизации к аллергенам пыльцы. У жителей Москвы и Московской области в последние годы на первом месте среди пыльцевых аллергенов оказалась пыльца деревьев (51,7%), затем злаковых (39,1%) и сорных трав (36,8%) [35], тогда как ранее наиболее распространенной была аллергия к пыльце луговых трав и в меньшей степени – к пыльце деревьев и сорных трав. По данным Н.Г. Астафьевой и соавт., в Саратовской области за последние 30 лет число больных, сенсibilизированных к пыльце березы, выросло в 4 раза [34].

В результате многолетних наблюдений была установлена зависимость содержания пыльцевых зерен в воздухе от метеорологических условий. В дождливые дни концентрация пыльцы резко уменьшается, однако повышение влажности воздуха способствует дезагрегации пыльцевых зерен с образованием более мелких частиц, способных проникать в нижние дыхательные пути. Суммарное содержание пыльцевых зерен в разгар пыления в средней полосе России может достигать 3000–15000 пыльцевых зерен в кубическом метре атмосферного воздуха. Пыльцевые зерна, попав в атмосферу, быстро разрушаются, образуя мелкие частицы, содержащие белковые молекулы, обладающие аллергенной активностью [10].

Согласно данным пыльцевого мониторинга (в России этот проект осуществляет Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) совместно с МГУ им. М.В. Ломоносова и фармацевтической компанией «Никомед»), весенний пылевой сезон 2012 г. в Москве характеризовался высоким содержанием в воздухе пыльцы лиственных деревьев, в основном березы. Начало пыления березы было зафиксировано 23 апреля. В течение суток количество пыльцы увели-

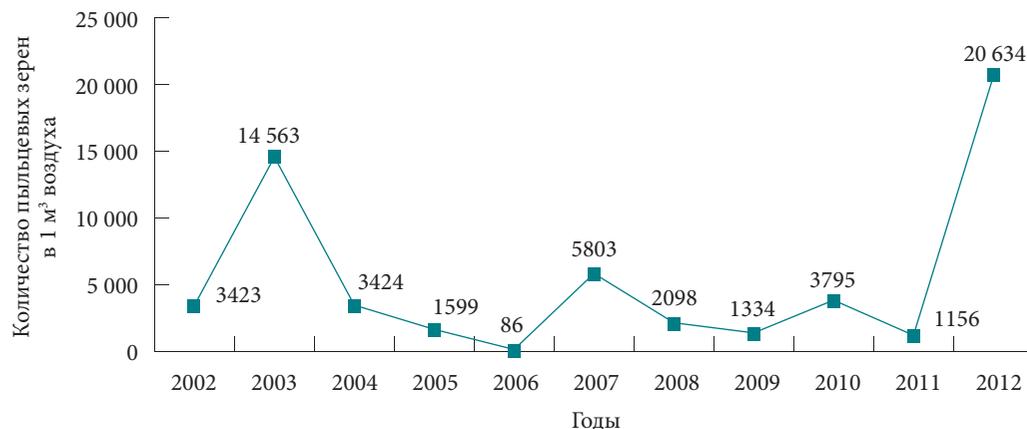


Рис. Максимальное содержание пыльцы березы в воздухе Москвы в период 2002–2012 гг.

чилось до 858 пыльцевых зерен в 1 м³. 26 апреля концентрация пыльцы составила 19 654 пыльцевых зерна в 1 м³, а 28 апреля достигла 20 634 пыльцевых зерна в 1 м³. В 2012 г. в Москве зафиксирована максимальная концентрация пыльцы березы за последние 11 лет наблюдений (рис.). До этого максимальная концентрация пыльцы березы наблюдалась в мае 2003 г. и составила 14 563 пыльцевых зерна в 1 м³, а весной 2006 г. было зафиксировано минимальное содержание пыльцы березы – 86 пыльцевых зерен [36].

После окончания сезона пыления деревьев нами было опрошено 19 пациентов, у которых ранее при аллергологическом обследовании была выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев (в том числе березы). У трех больных ранее были получены положительные результаты кожного тестирования с аллергенами из пыльцы деревьев, однако клинических проявлений в сезон пыления не отмечалось (латентная сенсibilизация). В апреле 2012 г. у этих пациентов появились симптомы АР, что потребовало применения системных АГЛС. У 16 больных ранее в сезон пыления деревьев отмечались симптомы АР и конъюнктивита, у 5 из них одновременно проявлялись симптомами легкой, интермиттирующей БА. Три пациента выехали в другую климатическую зону при появлении первых симптомов АР, где эти прояв-

ления быстро регрессировали. 12 больным пришлось усилить терапию, применив наряду с системными АГЛС топические АГЛС и интраназальные ГКС. Больным БА потребовались дополнительные визиты к врачу для коррекции лечения, всем были назначены ингаляционные ГКС, один пациент с тяжелым обострением БА был госпитализирован. Лишь один пациент не отметил существенного ухудшения самочувствия в сезон по сравнению с предыдущими периодами обострения. Всем больным было рекомендовано аллергологическое обследование по окончании пылевого сезона для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Заключение

Рост заболеваемости поллинозом требует не только совершенствования методов фармакотерапии, создания новых современных эффективных аллерговакцин, но и дальнейшего изучения связи между концентрацией пыльцы в воздухе и клинической картиной заболевания. Информация о пылении конкретных растений и сведения о возможной высокой концентрации пыльцы в воздухе важны как для врачей, так и для пациентов. Эти данные позволяют не только своевременно рассмотреть терапию и избежать тяжелых последствий для больного, но и прогнозировать течение болезни. ☺

Литература
→ С. 74



Асманекс® Твистхейлер® – новый ингаляционный кортикостероид для улучшения приверженности лечению больных бронхиальной астмой

Д.м.н., проф. Н.М. НЕНАШЕВА

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний человечества, которому подвержены люди всех возрастов. В настоящее время полностью излечить больного от БА невозможно, поэтому цель терапии БА – достижение и поддержание контроля заболевания, что означает уменьшение или полное устранение различных проявлений БА под влиянием лечения. Большинство взрослых больных с персистирующей БА нуждаются в длительном постоянном применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), что диктует необходимость использования более современных молекул, характеризующихся высокой эффективностью, безопасностью, удобным лечебным режимом и легкостью ингаляции. В статье описывается фармакологический профиль ИГКС мометазона фууроата, на основании данных доказательной медицины показана клиническая эффективность препарата Асманекс® Твистхейлер® (мометазона фууроат) и его место в ступенчатой стратегии лечения БА.

Критерии контролируемой БА определены в международном документе GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой) и могут быть достигнуты, как показали клинические исследования, у большинства пациентов с БА при назначении адекватной фармакотерапии [1]. К препаратам, способным обеспечивать длительный контроль БА, относятся ингаляционные и системные кор-

тикостероиды, кромогликат и недокромил натрия, длительно действующие бета-2-агонисты в комбинации с ИГКС, пролонгированные теофиллины, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и антитела к иммуноглобулину E (IgE). ИГКС являются наиболее эффективными средствами (уровень доказательности A) и составляют основу базисной противовоспалительной терапии астмы, предотвращая развитие симптомов и обострений БА; улучшая

функциональные показатели легких; уменьшая воспаление, бронхиальную гиперреактивность и некоторые компоненты ремоделирования бронхиальной стенки, в частности, утолщение базальной мембраны эпителия и ангиогенез слизистой бронхов [2, 3]. ИГКС показаны для лечения персистирующей БА любой степени тяжести.

Вместе с тем, несмотря на успехи фармакотерапии БА, достигнутые за последние двадцать лет, уровень контроля заболевания остается по-прежнему менее 50%, то есть у более половины больных, получающих терапию, БА имеет неконтролируемое течение [4]. Низкая приверженность назначенному лечению является одной из основных причин неудовлетворительного контроля БА, повышенного риска развития обострений, госпитализаций по поводу БА и низкого качества жизни больных [5, 6, 7]. В свою очередь, анализ причин плохой приверженности больных фармакотерапии БА показывает, что сложности режима назначенной терапии (необходимость приема препарата несколько раз в день), а также трудности, возникающие с ингаляционным применением препаратов, особенно с дозированными аэрозольными



ингаляторами (ДАИ), являются существенными барьерами на пути повышения приверженности лечению, а значит, и достижения контроля БА [8]. В этой связи появление новых молекул ИГКС, позволяющих применять препарат один раз в день с помощью современных ингаляционных устройств, безусловно, способствует оптимизации терапии БА с позиции пациента и врача.

Таким новым для российских врачей и пациентов является ИГКС мометазона фуруат, выпускаемый под торговым названием Асманекс® Твистхейлер®. Следует отметить, что сама молекула мометазона фуруата хорошо известна и давно успешно используется практикующими врачами для лечения аллергического ринита, риносинусита и полипоза носа в качестве интраназального кортикостероида под торговым названием Назонекс®, а также для лечения атопического дерматита и некоторых других заболеваний кожи в качестве топического кортикостероидного крема (мази и лосьона) Элоком® и Элоком С®.

Фармакологические свойства ИГКС мометазона фуруата

Фармакологические эффекты ИГКС обусловлены их связью с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР), которые экспрессируют большинство клеток человеческого организма. Молекулы ИГКС имеют различное сродство (аффинность) к ГКР. Молекула мометазона фуруата обладает самой высокой аффинностью к ГКР (табл. 1) [9], что, наряду с пролонгированным периодом полужизни, положительно коррелирует с высокой эффективностью [10].

Мометазона фуруат полностью метаболизируется в печени при первом прохождении. При участии системы ферментов CYP3A4 образуется один минорный неактивный метаболит 6-бета-гидрокси мометазона фуруат, который не определяется в плазме после однократной или многократных ингаляционных доз мо-

метазона фуруата, что делает невозможным его влияние на гидроксилирование других препаратов, метаболизируемых CYP3A4 [11, 12]. Фармакологические исследования, проведенные на здоровых добровольцах, которые получали однократную ингаляционную дозу мометазона фуруата 1000 мкг, показали, что у 92% испытуемых концентрация препарата в плазме крови находилась на уровне или ниже предела количественного определения (50 пг/мл), что предполагает чрезвычайно низкую системную биодоступность (< 1%) [12]. Вместе с тем предполагается, что системная биодоступность мометазона фуруата может быть выше вследствие наличия других метаболитов, которые были определены в исследованиях *in vitro* [13]. В таблице 2 [9] представлены некоторые фармакокинетические характеристики применяющихся в настоящее время ИГКС.

Как видно из таблицы 2, мометазона фуруат имеет высокую, 98%-ную, связь с белком (альбумином), что обуславливает отсутствие его свободной концентрации в плазме крови, а значит, и отсутствие системного эффекта, поскольку фармакологической активностью обладает только свободная молекула. Важной характеристикой молекул

Таблица 1. Аффинность молекул ИГКС к глюкокортикоидным рецепторам (ГКР)

ИГКС	Индекс аффинности к ГКР
Кортизол	10
Циклесонид (неактивная молекула)	12
Беклометазона дипропионат	53
Беклометазон	76
Дексаметазон (эталон)	100
Флунизол	180
Триамцинолона ацетонид	233
Будесонид	935
Дезциклесонид (активный метаболит циклесонида)	1200
17-беклометазона монопропионат	1345
Флутиказона пропионат	1800
Мометазона фуруат	2200*

* По данным других исследователей, индекс аффинности мометазона фуруата выше и составляет 2900 [37].

ИГКС является их липофильность, что определяет способность проникать через клеточные мембраны внутрь клетки и связываться с ГКР. Липофильность молекул ИГКС варьирует: если липофильность будесонида принять за единицу, то липофильность циклесонида выше в 4 раза, флутиказона пропионата – в 3,2, мометазона фуруата – в 2 раза [14].

Таким образом, молекула мометазона фуруата обладает достаточной липофильностью и большим

Таблица 2. Фармакокинетические свойства ИГКС

ИГКС	Оральная биодоступность, %	Связь с белками, %	Клиренс, л/ч	Объем распределения, л	Период полужизни, ч
Беклометазона дипропионат	15	87	230	20	0,1
Беклометазона монопропионат	26	НД	120	424	2,7
Будесонид	11	88	84	183	2,8
Циклесонид	< 1	99	152	201	0,4
Дезциклесонид	< 1	99	396	1190	3,6–5,1
Флунизол	7	80	58	96	1,6
Флутиказона пропионат	< 1	90	69	318	14,4
Мометазона фуруат	< 1	98	53,5	332	4,5
Триамцинолона ацетонид	23	71	37	103	2,0

НД – нет данных.



Таблица 3. Эквивалентные дозы ИГКС (зарегистрированных в РФ) для взрослых*

Препараты	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг
Беклометазон – CFC	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Беклометазон – HFA	100–250	> 250–500	> 500–1000
Будесонид	200–400	> 400–800	> 800–1600
Флутиказона пропионат	100–250	> 250–500	> 500–1000
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320–1280
Мометазона фуоат	200	≥ 400	≥ 800

CFC – хлорфторуглеродный пропеллент (фреон), HFA – гидрофторалкановый пропеллент.

* Цитируется по GINA, 2011 [1].

объемом распределения, что при высокой аффинности к ГКР и почти 100%-ном связывании с белком является залогом высокой клинической эффективности и безопасности.

Место монотерапии ИГКС в ступенчатой стратегии лечения БА

Основной принцип ступенчатого подхода в терапии БА заключается в следующем:

- текущий уровень контроля БА и объем получаемой пациентом терапии БА определяют выбор фармакологического лечения;
- если БА не контролируется на настоящей терапии, лечение должно быть увеличено на ступень вверх – step up;
- если контроль БА поддерживается, по крайней мере, в течение 3 месяцев, объем терапии может быть снижен на ступень вниз – step down – с целью сохранения контроля на минимально возможных дозах поддерживающей терапии (рис. 1).

Применение низких доз ИГКС является приоритетной стратегией поддерживающей терапии БА, которая назначается пациентам всех возрастов, использующим только короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) в случае прогрессирования интермиттирующей БА в легкую персистирующую, то есть на 2-й ступени (рис. 1) [1]. Если у пациента БА прогрессирует в среднетяжелую персистирующую (ступень 3, рис. 1), то в случае выбора стратегии монотерапии ИГКС доза препарата повышается до средней или высокой (табл. 3). Однако наиболее эффективной

стратегией на этой ступени терапии, в случае отсутствия контроля БА на низких дозах ИГКС, является комбинация низких доз ИГКС с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) [1].

Как уже неоднократно упоминалось, ИГКС – самые эффективные из доступных в настоящее время для лечения астмы противовоспалительных препаратов для длительного контроля. Они способны редуцировать продукцию цитокинов Th2-профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), снижать синтез некоторых лейкотриенов (ЛТВ4 и LTC4) и тромбоксанов и стимулировать апоптоз воспалительных клеток (эозинофилов, тучных клеток, макрофагов), участвующих в формировании воспаления в бронхиальной стенке при БА [15, 16, 17]. ИГКС улучшают симптомы астмы, легочную функцию и бронхиальную гиперреактивность (БГР). Несмотря на гетерогенность БА, ИГКС эффективны у большинства пациентов с персистирующими симптомами. Однако паттерн бронхиального воспаления является основной детерминантой, определяющей ответ на ИГКС-терапию. Лучший ответ на ИГКС развивается у пациентов с эозинофильным воспалением, маркерами которого могут служить высокий уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе; эозинофилия крови и мокроты, высокий уровень эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в крови и мокроте [18, 19].

Клинический эффект ИГКС развивается постепенно, становясь очевидным с 5–7-го дня лечения. Степень выраженности клини-

ческих проявлений астмы и степень нарушения функции легких определяют начальную дозу ИГКС. У большинства взрослых пациентов эффект достигается при применении сравнительно низких доз ИГКС, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. В таблице 3 представлены эквивалентные суточные дозы ИГКС у взрослых. ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают нежелательные побочные эффекты и обладают хорошим показателем «риск/польза». Вместе с тем для достижения контроля БА необходим длительный постоянный прием ИГКС в адекватных для данного конкретного пациента дозах. После достижения стабильного контроля астмы поддерживающая доза ИГКС подбирается индивидуально. Если контроль БА стабильно поддерживается на протяжении 3 месяцев и больше, возможно уменьшение дозы ИГКС на 50%. ИГКС позволяют добиться полного контроля БА, однако они не излечивают астму, и прекращение приема ИГКС зачастую приводит к возвращению симптомов болезни. Поэтому большинство взрослых больных с персистирующей БА нуждаются в длительном постоянном применении ИГКС, что диктует необходимость использования более современных молекул, характеризующихся высокой эффективностью, безопасностью, удобным лечебным режимом и легкостью ингаляции.

Клиническая эффективность мометазона фуоата (Асманекс® Твистхейлер®)

Более 20 обширных многоцентровых двойных слепых с активным или плацебо-контролем клинических исследований эффективности мометазона фуоата, доставляемого с помощью дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) Твистхейлера, были выполнены у взрослых пациентов с БА.

Твистхейлер® – мультидозовый (60 доз мометазона фуоата), активируемый вдохом порошковый ингалятор, содержащий аг-



гломераты микронизированного мометазона фууроата и лактозы. Твистхейлер® имеет счетчик доз, что позволяет пациенту и врачу контролировать прием препарата. Этот ДПИ прост в применении и не требует длительного обучения. Активация ингалятора – отгрузка строго отмеренной дозы порошка мометазона фууроата в канал для ингаляции – происходит путем снятия крышки ингалятора, после чего пациенту нужно просто сделать вдох из ингаляционного устройства, а затем закрыть крышку ингалятора. Асманекс® Твистхейлер® доступен в двух дозах: 200 и 400 мкг мометазона фууроата в одной ингаляционной дозе. Как показало исследование Т. Yang и соавт. [20], доставленная с помощью Твистхейлера доза мометазона фууроата не зависит от силы вдоха. При скорости вдоха 28,3 л/мин средняя доставленная доза мометазона фууроата составила 100% и 94% от дозы, доставленной при скорости вдоха 60 л/мин для 200 и 400 мкг ДПИ соответственно. Стандартное отклонение в доставленных дозах мометазона фууроата было ≤ 6,1%. Этот очень важный факт позволяет назначать мометазона фууроат (Асманекс® Твистхейлер®) детям (в Российской Федерации препарат пока одобрен для детей в возрасте с 12 лет; в США – с 4 лет) и пациентам, имеющим ограниченную силу вдоха, например, с тяжелой БА. В этом же исследовании продемонстрирована высокая воспроизводимость доз мометазона фууроата при повторных ингаляциях из Твистхейлера [20]. Несколько плацебоконтролируемых исследований убедительно показали эффективность монотерапии низкими и средними дозами мометазона фууроата в лечении «стероиднаивных» больных с персистирующей БА. В одном из этих исследований с участием 196 взрослых и подростков была показана хорошая переносимость однократной дозы мометазона фууроата 200 мкг и значимый рост параметров функции внешнего дыхания (объ-

ем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость после выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ (МОС 25–75%)) по сравнению с плацебо у больных с персистирующими симптомами БА, получавшими до включения в исследование только КДБА [21]. Однако другие показатели клинической эффективности (дневные и ночные симптомы, потребность в КДБА) достоверно не различались между группами больных, получавших мометазона фууроат и плацебо. Примечательно, что в другом исследовании, проведенном на аналогичной популяции больных и изучавшем эффективность однократного применения двух доз мометазона фууроата по сравнению с плацебо, был показан практически одинаковый рост ОФВ1 у больных, получавших 200 и 400 мкг мометазона фууроата (14,8% и 14,2%), на фоне

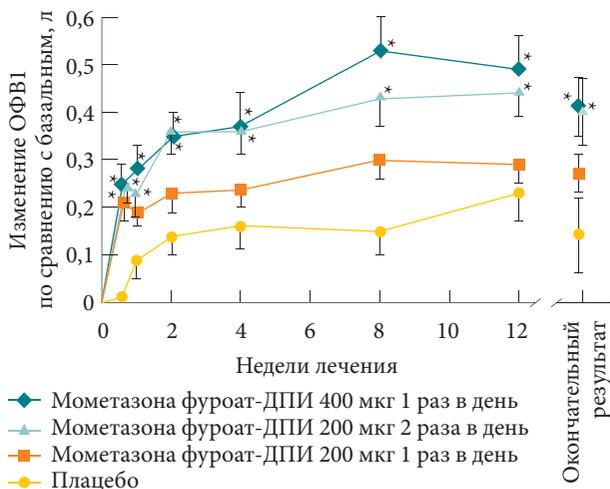
плацебо – 2,5%. Вместе с тем утренняя ПСВ была значимо выше у пациентов, получавших 400 мкг, но не 200 мкг мометазона фууроата, при сравнении с плацебо. Авторы делают заключение, что 400 мкг должны быть стартовой дозой у пациентов с персистирующими неконтролируемыми симптомами легкой БА с возможным последующим переходом на 200 мкг мометазона фууроата [22]. В плацебоконтролируемом исследовании J.P. Kemp и соавт. [23] изучалась эффективность и безопасность двух доз мометазона фууроата 200 и 400 мкг, применяемых однократно утром, и двукратное применение 200 мкг мометазона фууроата у 306 больных с легкой и среднетяжелой персистирующей БА, которые ранее использовали только КДБА. Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение ОФВ1 по сравнению с базальным уровнем. Не было отмечено различия в эффективности однократного при-



ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛП – антилейкотриеновые препараты, ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты.

Рис. 1. Ступенчатая терапия БА для детей старше 5 лет, подростков и взрослых (приоритетная стратегия выделена цветом)*

* Адаптировано по GINA, 2011 [1].



* Различия между группами терапии в сравнении с плацебо-контролем статистически значимы – $p < 0,02$.

Рис. 2. Изменение ОФВ₁ у больных с персистирующей БА в результате терапии различными дозами и режимами мометазона фуруоата

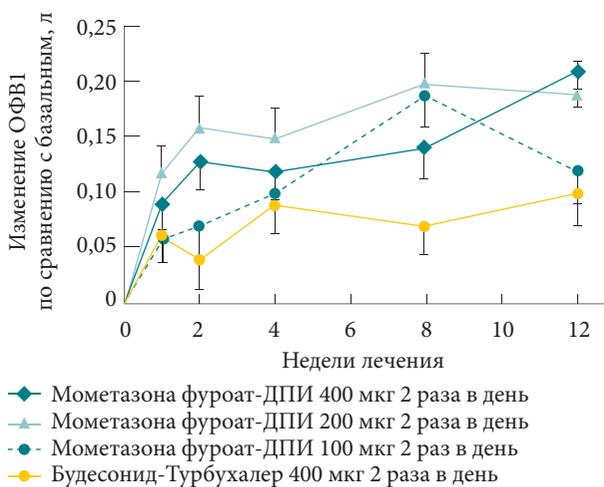


Рис. 3. Динамика ОФВ₁ в процессе лечения мометазона фуруоатом-ДПИ и будесонидом-Турбухалер

менения 400 мкг мометазона фуруоата и двукратного применения 200 мкг мометазона фуруоата как в отношении функциональных показателей (ОФВ₁, утренней ПСВ) (рис. 2) [23], так и в отношении уменьшения симптомов БА. Работа J.P. Кемп и соавт. была одним из первых исследований, продемонстрировавших, что режим применения мометазона фуруоата один раз в сутки не уступает в эффективности и переносимости двукратному режиму, при условии если используется одинаковая дневная доза препарата. В данном

исследовании больные применяли мометазона фуруоат 400 и 200 мкг один раз в день утром, однако исследования циркадных ритмов астматических проявлений, уровня кортизола обуславливают большую противовоспалительную активность ИГКС при приеме в вечернее время [24, 25], что и было продемонстрировано в ряде последующих исследований эффективности однократной вечерней дозы (200 и 400 мкг) мометазона фуруоата в качестве монотерапии у больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА [26, 27]. Именно поэтому было одобрено применение однократной дозы мометазона фуруоата у больных с легкой и среднетяжелой БА в вечернее время.

Сравнительные исследования мометазона фуруоата-ДПИ показали его эквивалентность или даже превосходство над другими ИГКС, доставляемыми с помощью порошковых ингаляторов, как в отношении клинической эффективности, так и частоты развития побочных эффектов.

В 12-недельном исследовании, в котором мометазона фуруоат-ДПИ (100, 200, 400 мкг дважды в день) сравнивали с будесонидом-Турбухалер (400 мкг дважды в день) у больных среднетяжелой персистирующей БА, первичной конечной точкой оценки эффективности являлось изменение ОФВ₁ по сравнению с базальным уровнем [28]. Как видно из данных рисунка 3 [28], прирост ОФВ₁ был значимо выше ($p < 0,05$) у пациентов, получавших терапию мометазона фуруоатом-ДПИ в дозе 400 мкг 2 раза в день и в дозе 200 мкг 2 раза в день, по сравнению с динамикой ОФВ₁ у больных, лечившихся будесонидом-Турбухалер в дозе 400 мкг дважды в день. Потребность в КДБА оказалась значимо ниже у пациентов, лечившихся мометазона фуруоатом-ДПИ в дозе 200 мкг дважды, по сравнению с будесонидом-Турбухалер 400 мкг 2 раза в день. В остальном клиническая эффективность двух доз (200 и 400 мкг) мометазона фуруоата, применяе-

мых дважды в день, практически не различалась, тогда как самая низкая доза мометазона фуруоата 100 мкг 2 раза в день оказалась менее эффективной в отношении влияния на функциональные показатели, на потребность в КДБА и клинические симптомы БА, при сравнении с мометазона фуруоатом в дозе 400 мкг 2 раза в день. По-видимому, для категории пациентов со среднетяжелой персистирующей БА, ранее получавших терапию ИГКС, низкая доза мометазона фуруоата недостаточно эффективна, оптимальной является средняя доза мометазона фуруоата-ДПИ 200 мкг дважды в день или 400 мкг однократно. Эффективность последней была продемонстрирована в другом сравнительном исследовании однократного применения 440 мкг мометазона фуруоата-ДПИ (отмеренная доза) и 400 мкг будесонида-ДПИ (отмеренная доза) на аналогичной популяции больных БА [29]. Процент изменения ОФВ₁ (8,9%) в результате терапии мометазона фуруоатом-ДПИ 440 мкг был значимо выше ($p < 0,01$), чем при лечении будесонидом-ДПИ 400 мкг (2,1%) и плацебо (-3,9%). Также существенно выше были показатели утренней и вечерней ПСВ, процент дней без симптомов БА и оценка терапии врачом, а потребность в КДБА оказалась достоверно ниже у больных, получавших мометазона фуруоат-ДПИ, по сравнению с пациентами, лечившимися будесонидом-ДПИ и плацебо ($p < 0,05$).

Важным наблюдением в обоих исследованиях является безопасность терапии всеми применяемыми режимами и дозами мометазона фуруоата-ДПИ. Частота, виды и интенсивность побочных эффектов не различались между сравниваемыми группами, в том числе плацебо.

В двух исследованиях сравнивалась клиническая эффективность низких, средних и высоких доз мометазона фуруоата-ДПИ (200, 400 и 800 мкг/день) и средних и высоких доз флутиказона пропionato-ДПИ (500 и 1000 мкг/



день [30, 31]. Не было отмечено значимой разницы в клинической эффективности между средними и высокими дозами мометазона фууроата-ДПИ и флутиказона пропионата-ДПИ.

Таким образом, проведенные сравнительные исследования свидетельствуют, что новый ИГКС мометазона фууроат (Асманекс® Твистхейлер®) не уступает в клинической эффективности и безопасности хорошо известным «старым» ИГКС, следовательно, может успешно применяться для лечения персистирующей БА любой степени тяжести у детей, подростков и взрослых как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ДДБА (формотерол) и антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст).

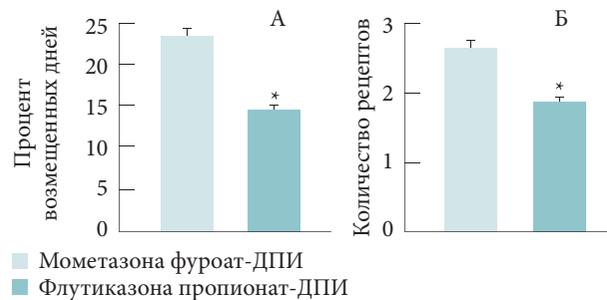
Приверженность лечению и контроль астмы

Известно, что приверженность терапии ИГКС составляет приблизительно 50%, то есть большинство пациентов принимают лишь половину от предписанных доз ИГКС. Особенно низкая приверженность противоастматической терапии отмечается среди подростков и молодых взрослых [32]. Опрос 517 больных БА разного возраста показал, что самая низкая приверженность лечению наблюдается у подростков 14–18 лет (60% больных этой группы отметили плохую приверженность терапии БА). В группе 19–50-летних пациентов плохую приверженность лечению отметили 40%, а среди 51–65-летних пациентов таковых оказалось лишь 17% [33]. Режим терапии, связанный с частым применением противоастматических препаратов, существенно снижает приверженность лечению [34], большинство пациентов предпочитают режим однократного применения препарата для контроля БА, по сравнению с приемом 2 раза в день [35]. Применение ИГКС один раз в день проще и удобнее для больного, а значит, способствует более высокой приверженности лечению, особенно в уязвимой попу-

ляции молодых пациентов с БА. В связи с этим представляет интерес ретроспективное исследование, проведенное в США, оценившее приверженность терапии мометазона фууроатом-ДПИ, одобренным для применения один раз в день, и флутиказона пропионатом-ДПИ, применяемым два раза в день, среди подростков и молодых взрослых (12–25 лет), страдающих легкой персистирующей БА [36]. Исследование было проведено в период с января 2005 г. по октябрь 2008 г. Приверженность терапии измеряли, оценивая общее количество выписанных рецептов на указанные препараты за определенный в исследовании период (365 дней) и рассчитывая процент дней лечения, которые эти препараты обеспечивали (% возмещенных дней). Процент возмещенных дней рассчитывали путем деления количества дней, которые пациент имел лекарство «на руках», на общее количество дней исследования (365 дней). Кроме этого, в исследовании оценивали контроль БА путем регистрации обострений БА и подсчета ингаляторов КДБА, используемых для купирования острых приступов астмы. Обострением БА считались случаи ухудшения течения астмы, потребовавшие госпитализации, обращения в отделение неотложной помощи или амбулаторного лечения с помощью небулайзерной терапии или назначения оральных ГКС. В результате строгого отбора и соблюдения всех критериев включения/исключения в исследование было включено 692 пациента, получавших терапию мометазона фууроатом-ДПИ, и 692 пациента, получавших флутиказона пропионатом-ДПИ. Как видно из данных рисунка 4, приверженность лечению была значимо ($p < 0,0001$) выше у пациентов, получавших терапию мометазона фууроатом-ДПИ, причем этим пациентам потребовалось достоверно меньшее количество ингаляторов для купирования симптомов БА по сравнению с больными, получавшими флутиказона пропионат-

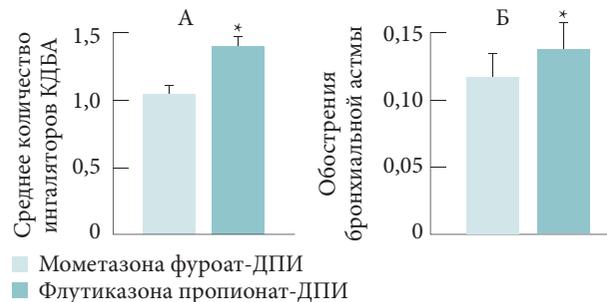
ДПИ (рис. 4) [36]. Частота обострений БА также была несколько ниже у пациентов, получавших лечение мометазона фууроатом-ДПИ (рис. 5) [36].

Авторы делают заключение, что, несмотря на косвенную оценку приверженности лечению в результате ретроспективного анализа и неполную оценку контроля БА, приверженность монотерапии ИГКС была выше, а потребность в КДБА – ниже у пациентов, получавших лечение мометазона фууроатом-ДПИ, по сравнению с больными, лечившимися флутиказона пропионатом-ДПИ. Вероятно, что это преимущество мометазона фууроата-ДПИ обусловлено более простым режимом дозирования – один раз в день. Вместе с тем в этом исследовании



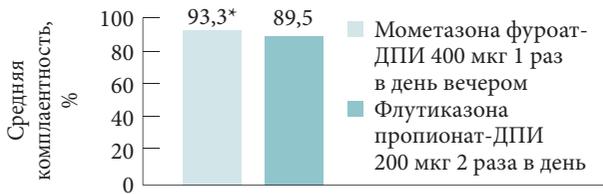
* $p < 0,0001$.

Рис. 4. Приверженность терапии мометазона фууроатом-ДПИ и флутиказона пропионатом-ДПИ у подростков и молодых взрослых с легкой персистирующей БА (А – % возмещенных дней; Б – количество выписанных рецептов)



* $p < 0,0001$.

Рис. 5. Показатели контроля БА у подростков и взрослых с легкой персистирующей БА, получающих терапию мометазона фууроатом-ДПИ и флутиказона пропионатом-ДПИ (А – среднее количество ингаляторов с КДБА на одного пациента; Б – среднее количество обострений БА)



* $p < 0,001$.

Рис. 6. Средняя комплаентность у группы больных БА, принимавшей мометазона фуруат-ДПИ 1 раз в день, достоверно выше по сравнению с группой пациентов, принимавшей препарат 2 раза в день

обращает на себя внимание очень низкая приверженность лечению в обеих группах больных. При оценке процента возмещенных дней пациенты, которым выписывался мометазона фуруат-ДПИ, оставались без терапии более 75% дней, а больные, которым был назначен флутиказона пропионат-ДПИ, – более 85% дней, что свидетельствует об абсолютной необходимости мер повышения приверженности лечению больных БА, особенно подростков и молодых взрослых.

Еще одно открытое исследование было посвящено изучению приверженности терапии однократному (вечером) применению мометазона фуруата-ДПИ в дозе 400 мкг по сравнению с двукратным применением мометазона фуруата-ДПИ в дозе 200 мкг у подростков и взрослых больных персистирующей легкой и среднетяжелой БА в течение 12 недель [38]. Индекс приверженности (%) к терапии оценивали путем деления количества действительно полученных доз препарата, которое определялось по показаниям счетчика доз на ингаляторе, на количество назначенных доз и умноженное на 100. Кроме того, анализировали результаты оценки приверженности к терапии самими пациентами. В ходе исследования также анализировали качество жизни, связанное со здоровьем, использование ресурсов здравоохранения и количество пропущенных рабочих или учебных дней.

В исследование было включено 1233 пациента. Средняя степень приверженности к терапии, оце-

ненная на основании показаний автоматического счетчика доз на ингаляторе, в группе больных, применявших мометазона фуруат-ДПИ в режиме 400 мкг один раз в день вечером (93,3%), оказалась достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе с применением мометазона фуруата-ДПИ в режиме 200 мкг два раза в день (89,5%) (рис. 6) [38].

Средняя степень приверженности к терапии, оцененная самими пациентами, также оказалась достоверно выше ($p < 0,001$) у пациентов, применявших препарат один раз в день, по сравнению с группой больных, применявших его двукратно (97,2% и 95,3% соответственно). Степень приверженности к терапии среди подростков (12–17 лет) была ниже. Качество жизни больных улучшилось на 20% в группе с применением мометазона фуруата-ДПИ в режиме один раз в день вечером и на 14% в группе с применением мометазона фуруата-ДПИ в режиме два раза в день. Количество пациентов, пропускавших работу/учебу, было очень низким ($< 8\%$), что свидетельствует о высокой эффективности проводимой терапии обоими режимами. В этом исследовании степень приверженности терапии была высокой в обеих сравниваемых группах больных, что, вероятно, является отражением более тесного взаимодействия врача и пациента, а также более высокой дисциплинированности пациентов, наблюдаемых обычно в процессе клинических исследований. И тем не менее даже при этих условиях режим однократного применения мометазона фуруата-ДПИ проявил очевидные преимущества в отношении комплаентности пациентов.

Образование пациентов и врачей, особенно врачей общей практики, которые могут разъяснить больному необходимость длительной или даже постоянной терапии ИГКС или другими препаратами базисной терапии БА, является одной из основных мер стимуляции приверженности лечению.

Повышению образовательного уровня врачей общей практики в вопросе современных подходов к терапии БА, а также принципам ступенчатой терапии БА и роли нового ИГКС Асманекс® Твистхейлер® в этой терапии, «портретам пациентов», которым показана монотерапия ИГКС и их комбинация с антилейкотриеновыми препаратами, было посвящено недавнее заседание Совета экспертов, в котором приняли участие российские и зарубежные специалисты: проф. Н.И. Ильина, проф. Tari Naahtela (Финляндия), д-р Richard Tomiak (MSD, Великобритания), проф. А.В. Емельянов, проф. Л.А. Горячкина, а также М.М. Абелевич, Н.Г. Астафьева, И.В. Данилычева, О.С. Дробик, А.В. Жестков, О.В. Зайцева, К.П. Кашкин, Л.М. Куделя, О.М. Курбачева, И.В. Лещенко, Н.М. Ненашева, Г.Р. Сергеева, Р.М. Файзуллина. Консенсусное заключение Совета экспертов будет опубликовано в ближайшее время.

Заключение

Фармакологические свойства молекулы мометазона фуруата обеспечивают высокую эффективность и безопасность нового ИГКС Асманекс® Твистхейлер® в качестве монотерапии, а также в комбинации с ДДБА и антилейкотриеновыми препаратами у больных персистирующей БА различной степени тяжести. Доступность препарата в разных дозах (200 и 400 мкг) соответствует принципу ступенчатой терапии БА и позволяет повышать дозу препарата в случае потери контроля БА или снижать ее в случае достижения стойкого контроля. Устройство доставки Твистхейлер® является простым в применении, обеспечивающим эффективную ингаляцию мометазона фуруата больными разного возраста и с разной силой вдоха. Бесспорным преимуществом Асманекс® Твистхейлер® является возможность применения препарата один раз в день, что повышает приверженность больных лечению БА. 🌀

Асманекс® Твистхейлер® (мометазона фураат порошковый ингалятор)

Новый поворот в лечении астмы



ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® (мометазона фураат)

Показания: Бронхиальная астма (БА) любой степени тяжести; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) от умеренной степени тяжести до очень тяжелой.

Способ применения и дозы: В виде ингаляций. Рекомендуемые дозы зависят от тяжести заболевания и составляют при БА от 200 мкг до 800 мкг в сутки, при ХОБЛ 800 мкг/сут. Большинство пациентов могут принимать всю дозу один раз в сутки вечером. Для некоторых пациентов более эффективно применение препарата по 400 мкг 2 раза в сутки.

Противопоказания: Детский возраст (до 12 лет), установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применять с осторожностью: Активный или латентный туберкулез легких, грибковые, акриальные или системные вирусные инфекции, герпетическое поражение глаз (Herpes simplex), беременность, период лактации. **Особые указания:** Асманекс® Твистхейлер® не предназначен для быстрого купирования бронхоспазма. Пациента следует предупредить, что для этой цели следует использовать ингаляционные бронхолитики быстрого действия. Пациента следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу в случае, если на фоне терапии Асманексом® приступы бронхоспазма не удается купировать применением бронхолитиков. В этих случаях может потребоваться повышение дозы Асманекса® (вплоть до максимальной рекомендуемой суточной) или/и назначение системных ГКС. Следует объяснить пациенту необходимость постоянного применения Асманекса® (даже при отсутствии симптомов заболевания) и недопустимость резкого прекращения ингаляций. При переходе с системных ГКС на ингаляции Асманекса® требуется особая предосторожность из-за возможного риска развития надпочечниковой недостаточности. После отмены системных ГКС для восстановления функции ГПНС требуется несколько месяцев. Во время стрессовых ситуаций (травмы, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания или тяжелой приступ БА) пациентам, ранее получавшим системные ГКС, требуется дополнительное назначение короткого курса системных ГКС, которые затем, по мере стихания симптомов, постепенно отменяют. Таким пациентам следует рекомендовать носить при себе небольшое количество ГКС для приема внутрь вместе с предостерегающей карточкой. На ней следует обозначить необходимость применения при стрессовых ситуациях системных ГКС и их рекомендуемые дозы. У этой категории пациентов необходимо регулярно контролировать функцию надпочечников (в частности, утреннее содержание кортизола в плазме крови).

При переходе с системных ГКС на Асманекс® возможно проявление сопутствующих аллергических заболеваний, симптомы которых ранее подавлялись системной ГКС терапией. В этот период у некоторых пациентов возможно появление признаков отмены системных ГКС, включая боль в мышцах и/или суставах, депрессию, чувство усталости, несмотря на то, что показатели функции легких при этом стабильны или даже улучшаются. Таких пациентов следует убеждать в необходимости продолжения терапии Асманексом®, но при этом тщательно контролировать их состояние в связи с возможным развитием недостаточности коры надпочечников. Если возникают признаки недостаточности надпочечников, следует временно увеличить дозу системных ГКС, и в дальнейшем их отмену проводить более плавно. Пациентам, получающим ГКС или другие иммунодепрессанты, следует посоветовать избегать контактов с больными некоторыми инфекциями (ветряная оспа, корь) обязательно проконсультироваться с врачом в случае, если такой контакт произошел (особенно важно при применении у подростков (старше 12 лет)).

Для поддержания низкого потенциала подавления ГПНС не следует превышать рекомендованные дозы, и у каждого пациента дозу Асманекса® следует титровать, добиваясь минимальной эффективной. При назначении Асманекса® врачу следует учитывать, что воздействие препарата на продукцию кортизола может варьировать у разных пациентов. Данных о том, что применение Асманекса® в дозах, превышающих рекомендуемые, приводит к усилению его терапевтического эффекта, не имеется. Возникновение кандидоза может потребовать проведения соответствующей противогрибковой терапии или прекращения применения Асманекса®.

Побочное действие: Наиболее часто: кандидоз полости рта, фарингит, дисфония, головная боль. Редко: сухость во рту и в горле, диспепсия, прибавка массы тела, сердцебиение. При применении ингаляционных ГКС для лечения астмы возможно развитие бронхоспазма и увеличение количества хрипов в легких сразу после ингаляции; могут возникать также системные побочные эффекты (особенно при применении в высоких дозах и в течение продолжительного времени). Эти эффекты включают в себя угнетение функции коры надпочечников, задержку роста у детей и подростков, деминерализацию костной ткани, глаукому, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены

RESP-1044455-0004 08.2012



Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 в терапии хронической обструктивной болезни легких

К.м.н. Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

В статье изложен современный подход к лечению ХОБЛ, обосновывается необходимость патогенетической терапии заболевания. Представлены данные, свидетельствующие об особой роли ингибиторов фосфодиэстеразы-4 в воздействии на течение воспаления при ХОБЛ.

На примере первого препарата нового класса рофлумиласта (препарат Даксас®) показано, что рофлумиласт улучшает функцию легких и снижает риск обострений у больных со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой формами ХОБЛ. Наибольшую эффективность препарат демонстрирует у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями.

Введение

В последние годы проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уделяется все больше внимания. Это связано с ростом не только заболеваемости, но и смертности среди больных с данным недугом [1, 2]. Наиболее важным фактором в формировании болезни является развитие выраженных морфофункциональных изменений легких, вызванных воздействием экзогенных факторов и, в первую очередь, курением табака [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ средней или тяжелой степени тяжести страдают порядка 80 млн человек. В 2005 г. более 3 млн человек умерли от ХОБЛ, что составляет 5% случаев всех летальных исходов. Если не будут предприняты меры по снижению факторов риска, прежде всего курения, то, согласно прогнозам

ВОЗ, в течение ближайших 10 лет общая смертность от ХОБЛ может вырасти на 30%, а к 2020 г. станет третьей среди причин смертности [1, 4, 5]. В странах Евросоюза, например, среди болезней органов дыхания ХОБЛ занимает первое место по количеству потерянных рабочих дней из-за временной нетрудоспособности. Потери производительности труда, обусловленные обострениями ХОБЛ, оцениваются в 28,5 млрд евро в год. Экономическое бремя ХОБЛ ложится на государство и общество, больного и его семью [6, 7, 8].

Особенности патогенеза, клинической картины, диагностики и классификации ХОБЛ

Патологический процесс при ХОБЛ заключается в воспалении в стенке бронхиального дерева, паренхиме легких и легочных

сосудах. Основными клетками, участвующими в развитии воспаления, являются нейтрофилы, Т-лимфоциты (CD8+) и макрофаги. Эти клетки накапливаются в легких и запускают каскад воспалительных реакций, которые приводят к ограничению бронхиальной проводимости и воздушного потока, а также к системному воспалению вне легких. Высвобождаются воспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), матриксные металлопротеиназы и интерлейкины 1, 6, 8 [9]. Воспаление приводит к морфологическим изменениям в легких (бронхоконстрикции, отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, эмфиземе). Необратимые обструктивные изменения, которые возникают в процессе болезни со стороны всех составляющих респираторной системы, обуславливают снижение эффективности лечения [7]. Для ХОБЛ характерны системные эффекты, подход к лечению которых отличается от такового при других заболеваниях легких [10, 11]. ХОБЛ, как правило, диагностируется на поздних стадиях, поэтому пациенты с ХОБЛ долгое время считают себя здоровыми людьми, а симптомы болезни (кашель, отделение мокроты, появление одышки при физической нагрузке) объясняют какими-то другими причинами. ХОБЛ является не только серьезной медицинской проблемой,



которую довольно трудно решать из-за выраженных морфологических изменений, но и крайне сложной социальной проблемой по причине высокой степени социальной дезадаптации таких пациентов (преимущественно людей пожилого возраста) вследствие возникновения тяжелой одышки и резкого ограничения физической активности [1, 2, 4, 5].

Современная диагностика ХОБЛ и классификация заболевания по степени тяжести построены на регистрации бронхиальной обструкции и степени ее выраженности; воспаление дыхательных путей присутствует уже на ранних стадиях болезни, а его активность увеличивается по мере прогрессирования ХОБЛ [1, 2]. Но такой подход не отражает всей сложности и разнообразия данной патологии. На практике врачи нередко рассматривают ХОБЛ как стабильное хроническое состояние с постоянным присутствием симптомов, незначительной вариацией проходимости дыхательных путей и неуклонным прогрессированием бронхиальной обструкции. Однако уже длительное время (более 50 лет) существует разделение пациентов на два подтипа: больные с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пыхтельщики») и больные с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности («синие отечники»). В 1966 г. В. Burgows и соавт. описали различия в клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине этих двух подтипов больных ХОБЛ и ввели термины эмфизематозного и бронхитического типа хронической обструкции дыхательных путей, что соответствовало эмфизематозному и бронхитическому фенотипам хронической бронхиальной обструкции [12, 13]. Идентификация и последующее объединение ключевых элементов синдрома ХОБЛ в клинически значимые и полезные подгруппы (фенотипы) позволят

проводить более эффективную терапию у больных ХОБЛ [14].

В 2010 г. группа экспертов предложила следующее определение фенотипа ХОБЛ – это характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) [14, 15]. Пациенты, соответствующие одному фенотипу, имеют подобные клинические исходы и должны иметь сходный ответ на проводимое лечение. Таким образом, фенотипы ХОБЛ отражают определенные особенности пациентов, которые важны, прежде всего, для лечения и прогноза заболевания. Выделение отдельных фенотипов ХОБЛ позволяет улучшить качество жизни и прогноз больных ХОБЛ. К сожалению, в связи с тем, что концепция фенотипирования ХОБЛ находится в начале своего развития, исследований, посвященных эффективности современных препаратов у больных с разными фенотипами ХОБЛ, пока немного. В настоящее время обсуждается вопрос выделения таких фенотипов больных ХОБЛ, как ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой, ХОБЛ с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции, раннее начало ХОБЛ, фенотип больного с частыми обострениями, ХОБЛ у женщин, «молодые больные» с ХОБЛ и др. [16].

Определению клинически значимых фенотипов больных ХОБЛ с II–IV стадией по GOLD (Global Strategy of Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная стратегия по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ) и параметров, на основании которых можно прогнозировать прогрессирование заболевания, было посвящено исследование ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint) [14, 15]. В ходе исследования было показано, что пациенты с ХОБЛ действительно имеют различные фенотипы, среди которых

наиболее неблагоприятным в отношении прогноза является фенотип, проявляющийся частыми обострениями. Обострения ХОБЛ увеличивают скорость падения функции легких, снижают физическую активность и качество жизни, повышают риск летального исхода, приводят к значительным расходам на медицинскую помощь. В основе обострений ХОБЛ лежит дальнейшее усиление процесса воспаления, присутствующего и в стабильном состоянии [1, 18, 19]. Влияние на частоту обострений ХОБЛ является одним из путей лечения, направленного на улучшение прогноза заболевания.

Таким образом, сама природа воспалительного процесса при ХОБЛ и логика научного поиска подсказывают: необходимо разрабатывать препараты, которые могут воздействовать на специфический характер воспаления при этом заболевании и его ключевые звенья.

Роль фосфодиэстеразы-4 в воспалении при ХОБЛ

Несмотря на сложность и многогранность воспаления при ХОБЛ, в нем можно выделить ключевые звенья. Одним из этих звеньев является фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4) – фермент, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму – АМФ. Высокое содержание ФДЭ-4 в провоспалительных и структурных клетках сделало этот фермент одним из наиболее значимых для терапевтического воздействия на хроническое воспаление при ХОБЛ. Фосфодиэстераза состоит из 11 изоформ, однако именно ФДЭ-4 является цАМФ-специфической и преобладающей изоформой, которая экспрессируется иммунными и провоспалительными клетками и является основным регулятором метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных

пульмонология



клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ХОБЛ [20]. Ингибирование ФДЭ-4 приводит к повышению внутриклеточного уровня цАМФ и ослаблению связанной с ХОБЛ дисфункции лейкоцитов, клеток дыхательных путей и легочных васкулярных гладких мышц, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов.

Способностью ингибировать фосфодиэстеразу обладает используемый с 1930-х годов теofilлин. Применение неселективных ингибиторов, подобных теofilлину, было ограничено большим числом лекарственных взаимодействий и узким диапазоном терапевтических доз, что приводило к частым нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, теofilлин, являющийся слабым и неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, не способен оказывать влияние на ФДЭ-4 в терапевтических концентрациях.

Интенсивный поиск новых молекул, которые могли бы в терапевтических концентрациях подавлять ФДЭ-4, привел к созданию селективных ингибиторов ФДЭ-4, таких как циломилласт и рофлумиласт, которые изначально разрабатывались как противовоспалительные препараты для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы. В отличие от рофлумиласта, циломилласт продемонстрировал некоторую селективность в отношении 4D-подтипа фосфодиэстеразы, что стало причиной высокой частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошнота, рвота) и в итоге привело к отказу от применения препарата. Рофлумиласт обладает намного большей активностью, чем циломилласт, и при этом воздействует на 4A-D подтипы фосфодиэстеразы, чем обусловлено меньшее число и частота нежелательных явлений [21, 22]. Рофлумиласт активно метаболизируется в организме человека с образованием основного фармакодинамически активного метаболита N-оксида

рофлумиласта. Поскольку рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта участвуют в ингибировании активности фосфодиэстеразы (*in vivo*), фармакокинетика рофлумиласта и его метаболита N-оксида рофлумиласта носит линейный характер в диапазоне доз от 250 мкг до 1000 мкг. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта ослабляют высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В₄, активные формы кислорода, ФНО-альфа, интерферон-гамма и гранзим В. У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт понижает уровень нейтрофилов в мокроте, а также уменьшает миграцию нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути.

У пациентов с III стадией (тяжелая форма) или IV стадией (крайне тяжелая форма) ХОБЛ, обострениями в анамнезе и симптомами хронического бронхита применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта снижает частоту обострений при лечении глюкокортикостероидами. Сходные эффекты наблюдаются и при добавлении рофлумиласта к терапии бронхорасширяющими препаратами длительного действия [21, 22]. В рекомендациях GOLD пересмотра 2010 г. ингибиторы ФДЭ-4 добавлены как новый класс препаратов для терапии ХОБЛ. В документе подчеркивается, что принцип действия ингибиторов ФДЭ-4 основан на уменьшении специфического воспаления при ХОБЛ и его клинических проявлениях. Включение рофлумиласта в рекомендации GOLD свидетельствует о значимости вклада препарата в лечение этого заболевания. В странах Европейского Союза, Канаде и России рофлумиласт зарегистрирован под торговым наименованием Даксас®. Препарат направлен на подавление специфического воспаления при ХОБЛ. Четыре крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследования показали, что рофлумиласт значительно сокращает частоту обострений

и улучшает легочную функцию при добавлении к терапии первой линией.

Влияние рофлумиласта на воспалительные маркеры

В исследованиях, проведенных на моделях у животных, рофлумиласт показал способность подавлять основные патогенетические механизмы ХОБЛ: воспаление, связанное с воздействием табачного дыма, дисфункцию мукоцилиарного аппарата, фиброзные и эмфизематозные изменения легочной ткани, оксидативный стресс и ремоделирование легочных сосудов.

Для изучения характера и степени выраженности воспаления дыхательных путей при обострении ХОБЛ были проведены иммуногистохимические анализы биопсий слизистой оболочки долевого бронха и цитологические анализы мокроты у 11 пациентов во время обострения и у 12 пациентов перед обострением. Было выявлено, что во время обострения число нейтрофилов достоверно повышается ($p < 0,01$). В исследовании, проведенном у 46 курильщиков и бывших курильщиков (средний возраст 64 года), было показано, что у пациентов с обструкцией дыхательных путей в индуцированной мокроте содержалось больше нейтрофилов (77%), чем у пациентов без обструкции (60%). Содержание нейтрофилов также было выше (77%) у пациентов с хроническим выделением мокроты, чем без такового (57%) [23, 24].

Повышенные уровни нейтрофилов коррелировали с более быстрым снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) за 15-летний период наблюдения. У пациентов с наибольшим процентом нейтрофилов в индуцированной мокроте отмечалась максимальная скорость снижения параметров функции внешнего дыхания (ФВД). Эти результаты представляются очень важными для объяснения того, как противовоспалительный препарат, не



являющийся бронходилататором, может влиять на показатели ФВД.

Возможности клинического применения рофлумаиласта

Влияние на обострения ХОБЛ и ФВД

Снижение частоты и тяжести обострений является одной из основных целей лечения ХОБЛ, определенных экспертами GOLD. Обострения ХОБЛ связаны с повышением активности воспаления, которое происходит после каждого острого периода и удлиняет срок восстановления после обострения. В ранее упомянутом исследовании [24] у пациентов с ХОБЛ были получены четкие доказательства того, что обострения связаны с повышением активности воспаления в виде роста содержания нейтрофилов в мокроте и биоптатах бронхов. В дополнение к этому у пациентов с частыми обострениями даже в стабильном состоянии отмечается более высокая активность воспаления в дыхательных путях [19]. Наилучшим предиктором обострений на всех стадиях ХОБЛ являлось наличие обострений в предшествующем году. Кроме того, была показана необходимость выделять подгруппу пациентов с частыми обострениями (это может обеспечить сбор анамнеза) и проводить специальные мероприятия по профилактике обострений у таких пациентов.

С целью изучения влияния рофлумаиласта на обострения ХОБЛ были проведены два сходных по дизайну 12-месячных рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований в параллельных группах – M2-111 и M2-112 [25]. В общей сложности в них участвовали 2686 пациентов. Различия в дизайне исследований заключались в том, что в исследование M2-111 включали пациентов с ХОБЛ в соответствии с критериями Американского торакального общества (АТО), а в M2-112 – с критериями GOLD. При проведении ретроспективного анализа с целью выявить подгруппы пациентов, у которых наблюдался наибольший эффект

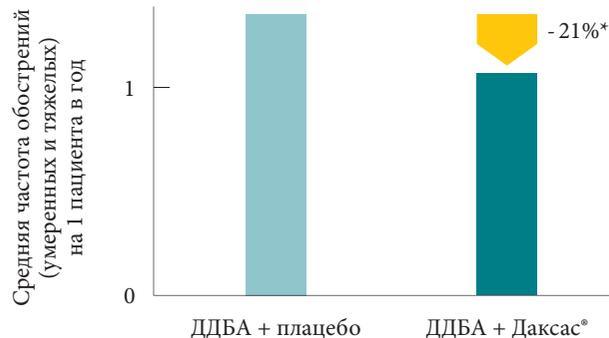
от лечения рофлумаилом, было показано, что наличие кашля с отделением мокроты коррелирует с более выраженным снижением частоты обострений. У этой категории больных частота обострений при терапии рофлумаилом снизилась на 26,2%, тогда как у пациентов с эмфиземой – на 1,1%. В результате пациенты с клиническими симптомами хронического бронхита были выделены в качестве целевой популяции для дальнейших исследований. Эта категория больных ХОБЛ также характеризовалась функциональными признаками выраженного ограничения бронхиальной проходимости и наличием обострений в анамнезе.

Объединенный анализ двух других 52-недельных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [26] с применением рофлумаиласта (500 мкг 1 раз в сутки, число пациентов в группе терапии рофлумаилом составило 1537 человек) или плацебо (число пациентов – 1554 человека) показал, что терапия рофлумаилом сопровождалась улучшением ОФВ1 до приема бронходилататора в среднем на 48 мл по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Рофлумаиласт достоверно улучшил также постбронходилатационный ОФВ1 – на 55 мл по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Улучшение ФВД после применения бронходилататора было достоверным уже через 4 недели применения рофлумаиласта и сохранялось на всем протяжении 52-недельного лечебного периода. Полученные данные свидетельствуют, что прием рофлумаиласта вызывает дополнительные положительные эффекты при добавлении к терапии бронходилататором. Кроме того, использование рофлумаиласта достоверно снизило частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ – на 17% по сравнению с плацебо ($p = 0,0003$). Это сопровождалось увеличением периода времени до возникновения обострения в группе рофлумаиласта по сравнению с группой плацебо (относительный риск 0,89, $p = 0,02$) [26, 27].

Эффективность рофлумаиласта в комбинации с другими препаратами

Рофлумаиласт и длительно действующие бета-2-агонисты. В ранее упоминавшихся 52-недельных исследованиях [26] около половины пациентов продолжали принимать бета-2-агонисты длительного действия во время лечения. В группе лечения рофлумаилом частота обострений снижалась независимо от того, принимали ли пациенты сопутствующую поддерживающую терапию ХОБЛ или нет. Анализ эффектов рофлумаиласта в подгруппе пациентов, принимавших бета-2-агонисты длительного действия, выявил, что частота обострений снижалась на 21% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p = 0,0011$) (рис. 1) [28]. Помимо этого лечение рофлумаилом достоверно улучшило показатели ОФВ1 до и после применения бронходилататора по сравнению с плацебо у всех пациентов независимо от того, получали ли они одновременно бета-2-агонисты длительного действия или нет.

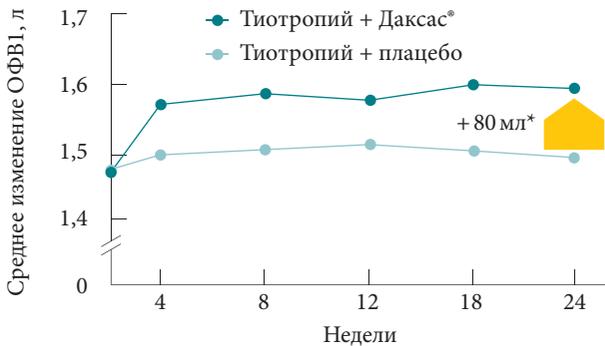
Рофлумаиласт и длительно действующие М-холинолитики. Эффекты рофлумаиласта изучали в 24-недельном исследовании у пациентов с ХОБЛ, принимавших антихолинергический бронходилататор длительного действия тиотропий [29]. Рофлумаиласт при добавлении к терапии тиотро-



* $p = 0,0011$.

Данные двух повторных 12-месячных исследований ($n = 1542$) [28].

Рис. 1. Снижение частоты обострений у больных ХОБЛ при добавлении рофлумаиласта (Даксас®) к терапии длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА)



* $p < 0,0001$.

Изменение ОФВ1 до приема бронходилататора.
Данные 24-недельного исследования (n = 743) [29].

Рис. 2. Улучшение функции легких у больных ХОБЛ при добавлении рофлумиласта (Даксас®) к терапии тиотропиум

прием достоверно улучшал ОФВ1 до и после применения бронходилататора по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) (рис. 2) [29]. Улучшение показателей ФВД становилось очевидным уже через 4–8 недель лечения рофлумиластом и сохранялось на всем протяжении исследования.

Литература
→ С. 77

Положительные эффекты рофлумиласта и бронходилататоров длительного действия являются аддитивными, поскольку эти препараты обладают разными механизмами действия. Иными словами, добавление к терапии рофлумиласта позволяет получить дополнительные благоприятные эффекты помимо тех, что уже были достигнуты с помощью препаратов первого ряда для поддерживающей терапии ХОБЛ.

Рофлумиласт и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). В исследованиях M2-111 и M2-112 пациентам разрешалось продолжать лечение ИГКС в дозе, не превышающей эквивалент 2000 мкг беклометазона дипропионата, если они использовали ИГКС в постоянной дозе на протяжении не менее 3 месяцев до включения в исследование. Таким образом, около 60% всех больных (1622 пациента) одновременно с исследуемыми препаратами принимали ИГКС [25]. При объединенном анализе данных этих исследований выяснилось, что рофлумиласт снизил частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ у пациентов, получавших ИГКС, на 18,8%. Эти данные свидетельствуют о различии механизмов противовоспалительного действия рофлумиласта и ИГКС. Большая способность рофлумиласта снижать количество обострений у пациентов, получающих ИГКС, может частично объясняться тем, что ИГКС принимали пациенты с более тяжелым течением ХОБЛ. Такие больные подвергаются более высокому риску обострения, о чем свидетельствует более высокая частота обострений в группе плацебо у пациентов, получавших ИГКС (0,89 случая в год), чем у не получавших ИГКС (0,46 случая в год). Таким образом, у этой категории больных влияние противовоспалительной терапии на частоту обострений может проявляться в большей степени [22]. Кроме того, у больных ХОБЛ (фенотип с частыми обострениями), которые получали ИГКС, прием ро-

флумиласта снизил частоту среднетяжелых и тяжелых обострений на 30,2% по сравнению с плацебо [30, 31]. Добавление рофлумиласта повышает эффективность комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ [32].

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные, полученные в ходе крупных клинических исследований, свидетельствуют о большом потенциале рофлумиласта как первого представителя принципиально нового класса препаратов, нацеленных на лечение специфического для ХОБЛ воспаления. Анализ совокупных результатов показал, что наибольшая эффективность рофлумиласта отмечается у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями. Рофлумиласт (Даксас®) улучшает функцию легких и снижает риск обострений у больных со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой формой ХОБЛ. Сокращение осложнений не зависит от сопутствующего лечения бета-2-агонистами, холинолитиками (стандартной бронхолитической терапии). Эта эффективность подтверждается улучшением легочной функции, а также уменьшением частоты обострений при добавлении рофлумиласта к поддерживающей терапии бронходилататорами длительного действия и ИГКС. Рофлумиласт продемонстрировал статистически значимые улучшения ОФВ1 в диапазоне от 48 до 80 мл. Рофлумиласт, в отличие от бронхолитиков, оказывает влияние на причину, а не на ежедневные симптомы заболевания. Действие препарата проявляется в течение нескольких недель. Он обладает длительным эффектом. У пациентов пожилого возраста, женщин и лиц не европеоидной расы общая ингибирующая активность ФДЭ-4 увеличивалась. Ни одно из этих изменений нельзя рассматривать как клинически значимое. Именно поэтому коррекцию доз в отношении этих групп пациентов проводить не рекомендуется. ☺



Особенности применения препарата Даксас®

Препарат назначают внутрь. Рекомендуемая доза – 500 мкг 1 раз в сутки. Даксас® применяется длительно. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Даксас® не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма).

Тошнота, расстройство желудка и потеря в весе – наиболее частые побочные эффекты, отмеченные у пациентов в ходе четырех крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, – были, как правило, умеренными или средней степени тяжести и обычно возникали в течение первых недель применения препарата. Пациентам с недостаточной массой тела следует ее контролировать. В случае необъяснимого уменьшения массы тела (не связанного с диетой или физическими упражнениями) пациенту требуется консультация врача.

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



Nycomed: a Takeda Company

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 PMA, 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.nycomed.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 СУР1А2 флувоксамин или двумя ингибиторами СУР3А4/1А2 энкокацином и шиметидином. 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: январь 2012.



ГБОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
оториноларингологии
факультета
постдипломного
образования

Этиопатогенетическая терапия больных с острым тубоотитом. Новый взгляд на старую проблему

К.м.н. М.А. ПАНЯКИНА, д.м.н. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

В работе проведена оценка эффективности Биопарокса и Эреспала в составе комплексной терапии острого тубоотита на фоне ОРВИ и ее сравнение с традиционным способом лечения топическими деконгестантами. Отмечена возможность достижения выздоровления в более короткие сроки лечения, а также уменьшения дозы деконгестантов при проведении комплексной патогенетической терапии тубоотита.

Патология среднего уха является актуальной проблемой современной оториноларингологии. Воспалительные и невоспалительные заболевания среднего уха нередко приводят к тяжелым, угрожающим жизни осложнениям и часто являются причиной потери слуха [1, 2]. Одним из ведущих этиопатогенетических факторов, приводящих к патологии среднего уха, и в частности кондуктивной тугоухости, является дисфункция слуховой трубы [3, 4]. Среди большого разнообразия причин развития тубоотитов

важное место отводится патологии полости носа и околоносовых пазух [5, 6], в большинстве случаев дебютирующей на фоне ОРВИ [7]. Вирусная природа данных состояний не требует назначения антибактериальной терапии, однако в ряде случаев в патологический процесс вовлекается сапрофитная микробная флора и возникают бактериальные осложнения со стороны как верхних (отит, лимфаденит, тонзиллит, фарингит и др.), так и нижних отделов (бронхит, пневмония, трахеобронхит и др.) дыхательных путей [8].

Очевидно, что появление признаков бактериального осложнения является абсолютным показанием к назначению противомикробной терапии. В этом смысле широкое использование антибактериальных препаратов с целью предупреждения присоединения микробной инфекции вполне понятно. Однако такая терапия нередко приводит к нежелательным последствиям – развитию дисбиоза, алергизации организма и др., а также влечет за собой проблему развития антибиотикорезистентности [9]. Поскольку с практической точки зрения избежать применения антибактериальных средств при бактериальных осложнениях ОРВИ не представляется возможным, остро встает вопрос о минимизации нежелательных последствий системных антибактериальных средств. В этой связи особый интерес представляют антибиотики местного применения. Очевидно, что при таком способе введения больше оснований рассчитывать на высокую эффективность, по-



сколькx создается нужная концентрация антибактериальных средств непосредственно в зоне поражения и одновременно удается избежать системного их действия [8]. Согласно данным литературы, наиболее полно этим требованиям отвечает аэрозольный препарат Биопарокс, представляющий собой антибиотик фузафунгин для местного применения [10]. Показано, что после ингаляционного применения препарата Биопарокс фузафунгин не определяется в плазме крови, а остается на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей [11].

Помимо местной антибактериальной терапии в случаях развития тубоотита на фоне острого назофарингита в рамках ОРВИ абсолютно показано проведение так называемой разгрузочной терапии, направленной на уменьшение отека слизистой оболочки полости носа и устьев слуховых труб. Реализация данного направления может осуществляться различными способами. Чаще всего с этой целью применяют топические деконгестанты, преимуществом которых, в первую очередь, является быстрота достижения необходимого эффекта. Но ограничение длительности приема данных препаратов 7 днями, а также существенные побочные эффекты – факторы, которые в ряде случаев не позволяют однозначно сделать выбор в пользу данной группы препаратов.

С разгрузочной целью могут применяться и антигистаминные средства, которые, однако, более показаны при сопутствующих аллергических заболеваниях, в то время как в отсутствие таковых их применение может быть не столь эффективным. Эффективность интраназальных кортикостероидов с целью уменьшения отека и повышенной экссудации слизистой оболочки полости носа была доказана в огромном количестве исследований, поскольку данные препараты, несомненно, харак-

Таблица. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Количество больных, чел.	33	31	нд*
Женщины, чел.	19	19	нд
Мужчины, чел.	14	12	нд
Возраст, лет	35,2 ± 7,1	34,8 ± 5,4	нд
<i>Клинические данные</i>			
Основные жалобы	Заложенность уха, снижение слуха, шум в ухе	Те же	–
Слух (шепотная речь), м	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,6	нд
Аудиометрия (тип тугоухости, КВИ), дБ	Кондуктивная тугоухость с КВИ 27,6 ± 0,5 на речевых частотах	Кондуктивная тугоухость с КВИ 28,9 ± 0,8 на речевых частотах	нд
Тимпанометрия, даПа	Тип С (90,1%) – смещение тимпанометрической кривой влево (от -50 до -300 и ниже)	Тип С (90,3%) – смещение тимпанометрической кривой влево (от -50 до -300 и ниже)	нд
Проходимость слуховых труб	Выраженное нарушение проходимости слуховой трубы (3–5-й степени) в 84,8%	Выраженное нарушение проходимости слуховой трубы (3–5-й степени) в 80,6%	нд

КВИ – костно-воздушный интервал.

* нд – различия статистически недостоверны.

теризуются рядом существенных преимуществ, связанных прежде всего с возможностью длительного применения, минимальным количеством побочных эффектов и сравнительно быстрым наступлением эффекта [12]. Согласно мнению ряда авторов, их применение во время ОРВИ абсолютно обосновано с целью профилактики развития застойных явлений, связанных с противовоспалительным действием. Тем не менее данные, свидетельствующие о том, что применение топических стероидов в течение вирусной фазы воспалительного процесса негативно влияет на состояние местного иммунитета, диктуют применение более дифференцированного подхода при острой вирусной фазе респираторного заболевания. Однако воспалительный процесс бактериальной этиологии не является противопоказанием для назначения современных топических кортикостероидов [13].

Для разгрузочной терапии могут применяться также препараты,

которые могут найти множество точек приложения при лечении состояний с «неоднозначной» этиологией. В этой связи наше внимание привлеч препарат Эреспал (фенспирид), действие которого направлено на различные звенья воспалительного процесса: образование производных арахидоновой кислоты, синтез и выброс гистамина и цитокинов. Этот факт резко выделяет его из общего ряда противовоспалительных, стероидных и нестероидных препаратов, оказывающих влияние преимущественно на уровне метаболизма арахидоновой кислоты [14].

Учитывая вышеизложенное, проведено исследование, целью которого была оптимизация лечения больных острым тубоотитом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 64 пациента (38 женщин и 26 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст 42,3 ± 5,1 года) с диагнозом «острый тубоотит»,

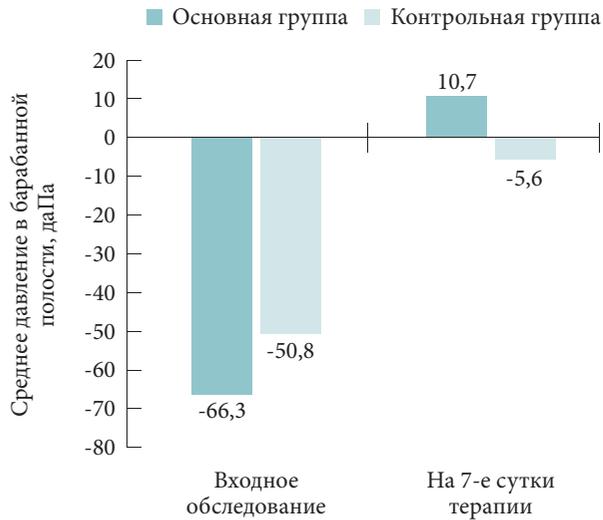


Рис. 1. Динамика данных тимпанометрии у исследуемых пациентов

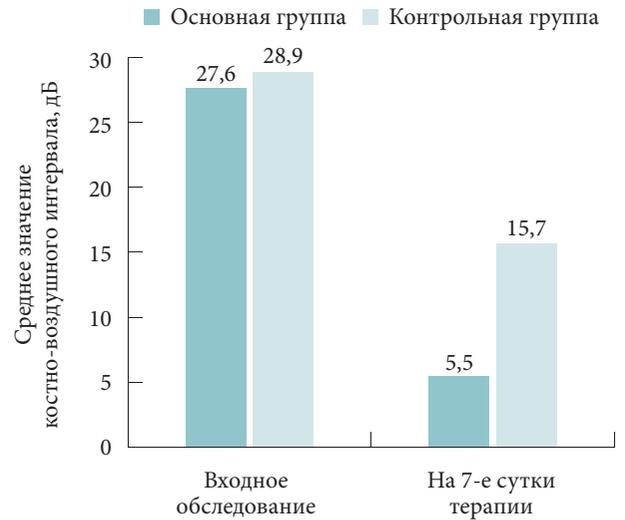


Рис. 2. Динамика данных аудиометрии у исследуемых пациентов

подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. У всех пациентов заболевание развилось на фоне острого назофарингита в рамках ОРВИ, по поводу которого лечебные мероприятия не проводились, а поводом обращения к врачу послужили симптомы со стороны органа

слуха (табл.). Длительность от момента заболевания ОРВИ до появления симптомов тубоотита варьировала от 1 суток до 3 дней ($1,4 \pm 1,2$ дня).

В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе аллергические заболевания, в том числе аллергический ринит, а также нуждавшиеся в одновременном назначении других системных антимикробных препаратов в связи с сопутствующей патологией, поскольку правильная интерпретация результатов исследования в данных случаях могла быть существенно затруднена.

Диагноз заболевания устанавливался на основании типичных клинических симптомов и данных аудио- и тимпанометрии.

В зависимости от тактики лечения больные были рандомизированы на 2 группы – основную (ОГ) и контрольную (КГ), различия по возрасту и полу, а также основным клиническим характеристикам заболевания между которыми были статистически недостоверными (табл.).

В основной группе схема лечения предусматривала назначение фузафунгина (препарат Биопарокс) в дозировке 2 ингаляции препарата в каждый носовой ход 4 раза в сутки, при необходимости в комбинации с 4 ингаляциями

препарата 4 раза в сутки перорально в течение 7 дней; фенспирида (препарат Эреспал) в дозировке 80 мг 2–3 раза в сутки в течение 7 дней, а также ирригационной терапии интраназально и топических деконгестантов.

В контрольной группе применялась ирригация полости носа в сочетании с деконгестантами в течение 7 дней. Поскольку заболевание дебютировало в течение острой фазы вирусной инфекции, такие традиционные методы лечения тубоотита, как продувание ушей по Политцеру и пневмомассаж барабанных перепонки, не проводились по причине высокой вероятности попадания патогенной микрофлоры в другие отделы среднего уха. Длительность наблюдения составила 7 дней.

Эффективность проводимого лечения оценивалась при входном обследовании и на 7-е сутки от начала лечения и определялась по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов тубоотита по трехбалльной системе до и после лечения.

Выделили следующие параметры оценки:

1) отсутствие эффекта: сохранение субъективных и объективных признаков тубоотита после лечения;

NB

Результаты проведенного исследования показали, что по сравнению с традиционной терапией комплексная терапия с включением фузафунгина (препарат Биопарокс), фенспирида (препарат Эреспал), топических деконгестантов и средств для ирригации полости носа у больных с острым тубоотитом на фоне ОРВИ позволяет:

- 1) эффективнее и в более короткие сроки купировать субъективные и объективные клинические симптомы заболевания;
- 2) существенно сократить долю использования топических деконгестантов, уменьшая вероятность развития побочных эффектов, свойственных данной группе лекарственных средств.

Биопарокс®

фузафунгин

НОВЫЙ



||| ЭФФЕКТИВНОСТЬ
||| ЗАТРАТЫ

- ✓ НОВАЯ УПАКОВКА
- ✓ УЛУЧШЕННЫЕ НАСАДКИ ДЛЯ НОСА И ГОРЛА
+
ДЕТСКАЯ НАСАДКА ДЛЯ НОСА
- ✓ НОВЫЙ УДОБНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

С 2,5 ДО 14 ЛЕТ

ПО 2 ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ РОТ
И/ИЛИ
ПО 1 ИНГАЛЯЦИИ В КАЖДЫЙ
НОСОВОЙ ХОД 4 РАЗА В ДЕНЬ

ВЗРОСЛЫЕ

ПО 4 ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ РОТ
И/ИЛИ
ПО 2 ИНГАЛЯЦИИ В КАЖДЫЙ
НОСОВОЙ ХОД 4 РАЗА В ДЕНЬ

- ✓ УНИКАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СВОЙСТВА
- ✓ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С 1 ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ
- ✓ ДЕЙСТВУЕТ ОТ СИНУСОВ ДО БРОНХОВ
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Рег.уд. П № 015629/01 от 16.07.2009

Эреспал®

фенспирид

Реклама

Эффективное противовоспалительное средство

**Патогенетическая
терапия респираторных инфекций**

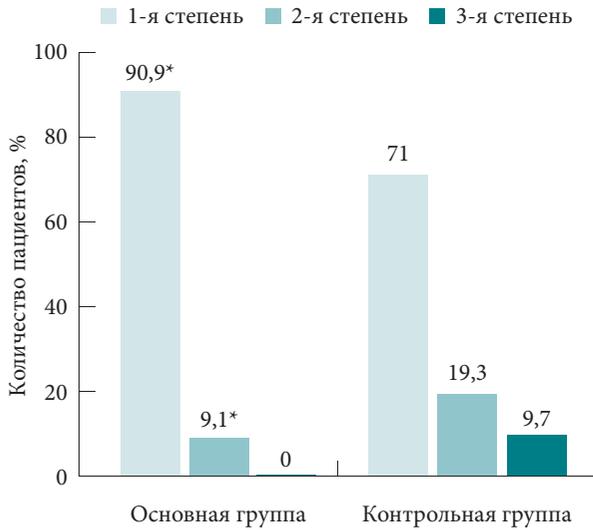


- ✓ Уменьшение отека и гиперсекреции
- ✓ Нормализация вязкости мокроты
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ Высокая эффективность при сухом и влажном кашле
- ✓ **Взрослым: 2-3 таблетки в день**
Детям старше 2-х лет: сироп 4 мг/кг/сут в день
- масса тела до 10 кг: от 2 до 4 чайных ложек сиропа в сутки
- масса тела больше 10 кг: от 2 до 4 столовых ложек сиропа в сутки,
принимать перед едой

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

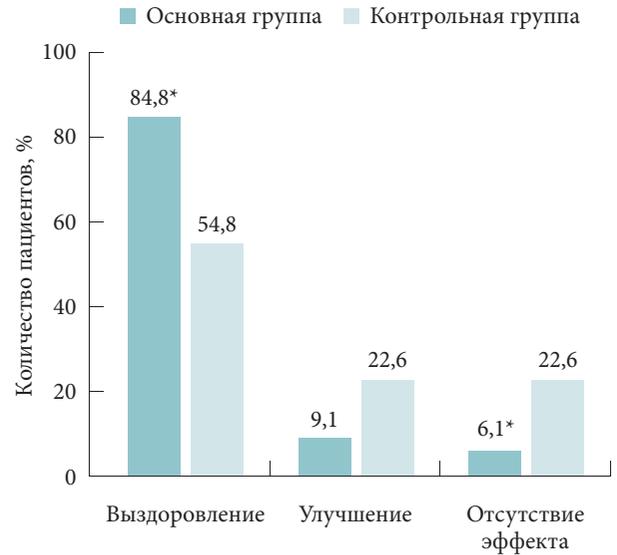


Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01



* Различие по сравнению с аналогичным параметром КГ достоверно.

Рис. 3. Динамика проходимости слуховых труб у исследуемых пациентов



* Различие по сравнению с аналогичным параметром КГ достоверно.

Рис. 4. Сравнительная эффективность проведенного лечения

2) улучшение: существенное уменьшение субъективных и/или объективных признаков тубоотита после лечения;

3) выздоровление: полное исчезновение субъективных и объективных симптомов тубоотита после лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам, в ОГ выраженность субъективных ощущений тубоотита, а также объективные симптомы достоверно уменьшались к 7-м суткам терапии. При этом отмечены статистически достоверные различия по исследуемым параметрам при сравнении таковых в контрольной группе.

Так, к 7-м суткам лечения результаты тимпанометрии свидетельствовали о нормализации давления в барабанных полостях у пациентов ОГ, в то время как в КГ данный показатель к концу лечения сохранялся отрицательным ($p < 0,05$) (рис. 1).

Аналогичной была динамика результатов аудиометрии: среднее значение костно-воздушного интервала у пациентов ОГ к концу лечения было достоверно мень-

шим по сравнению с показателем в КГ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Преимущества выбранной схемы лечения в ОГ красноречиво подтвердились данными итоговой проходимости слуховых труб. Согласно полученным результатам, в ОГ превалировали пациенты с 1-й степенью проходимости слуховых труб, в то время как в КГ доля таких пациентов была достоверно меньшей ($p < 0,05$), кроме того, у ряда пациентов (9,7%) проходимость слуховых труб к концу исследования сохранялась на уровне 3-й степени (рис. 3).

Полученные результаты повлияли на показатель итоговой эффективности лечения в обеих группах. Так, в ОГ отмечено статистически достоверно большее количество случаев выздоровления по сравнению с КГ – 84% против 54,8% – и меньшее количество случаев отсутствия эффекта – 6,1% и 22,6% соответственно (рис. 4).

Интерес представляли случаи неэффективности лечения в обеих группах и их анализ. При этом обращала на себя внимание хорошая переносимость обеих схем лечения – побочные эффекты у исследуемых больных обеих групп отсутствовали. Неэффективность

лечения у ряда пациентов объяснялась выраженностью воспалительного процесса, когда требовалась пролонгация избранной схемы лечения (ОГ) или ее смена (КГ), поскольку лимит использования топических деконгестантов был ограничен 7 днями применения. Следует отметить, что в ОГ потребность в топических деконгестантах уменьшалась в течение периода лечения и полностью исчезала к 3–4-м суткам у всех пациентов.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность комплексной терапии с включением фузафунгина (препарат Биопарокс), фенспирида (препарат Эреспал), топических деконгестантов и средств для ирригации полости носа у больных с острым тубоотитом на фоне ОРВИ, что выражалось в более быстрой динамике исчезновения субъективных и объективных клинических симптомов. Эта тактика лечения позволяет существенно сократить долю использования топических деконгестантов, уменьшая вероятность развития побочных эффектов, свойственных данной группе лекарственных средств. 

Второй
Национальный
конгресс

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

12–14 декабря 2012 года

Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (ОПРЭХ)

В рамках конгресса пройдут:

- III (VIII) Съезд Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов
- Заседание Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ по специальности «Пластическая хирургия»
- Учредительное собрание Российского общества микрохирургов
- I Российский форум по послевузовскому образованию в области пластической хирургии
- I Международный симпозиум по хирургии лицевого нерва

Основные темы научной программы:

- Пластическая хирургия в:
 - анестезиологии и реаниматологии
 - гинекологии
 - детской хирургии
 - косметологии
 - нейрохирургии
 - общей хирургии
 - онкологии
- оториноларингологии
- офтальмологии
- травматологии и ортопедии
- урологии
- челюстно-лицевой хирургии
- Эстетическая хирургия
- Хирургия лицевого нерва
- Послевузовское образование

Секретариат Конгресса
117420, Москва, а/я 1
телефон (495) 722-64-20
электронная почта mail@plastsur.ru
сайт www.plastsur.ru

Оргкомитет выставки
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон (495) 722-64-20
факс (495) 786-25-57
электронная почта mail@plastsur.ru



Нейротропные комплексы Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении пациентов с возрастными изменениями слуха (пресбиакузисом)

К.м.н. М.А. ПАНЯКИНА, д.м.н., проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

Приведены собственные данные автора об эффективности и безопасности комплексной терапии с включением нейротропных комплексов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с пресбиакузисом. Добавление нейротропных комплексов к стандартной терапии привело к значимому улучшению как субъективных (оценка слуха и ушного шума по визуальной аналоговой шкале), так и объективных показателей (совокупное уменьшение среднего значения порогов слуха на 15 дБ по данным аудиометрии).

Сегодня процесс демографического старения населения приобрел масштабы, не имеющие аналогов за всю историю человечества. Старение населения характеризуется увеличением процентной доли пожилых людей (старше 60 лет) при сокращении процентной доли детей (до 15 лет), а также сокращением процентной доли населения трудоспособного возраста (15–59 лет). Согласно международным критериям, население страны считается старым, если людей в возрасте 65 лет и старше более 7%. В настоящее время

12,5% населения России находятся в этом возрасте [1, 2]. Одним из состояний, связанных с процессом старения, является пресбиакузис (греч. *πρεσβυς* – «старый», *ακοή* – «слух») – возрастное ухудшение слуха, вызываемое дегенеративными изменениями во внутреннем ухе. Согласно классификации возрастных изменений слуха по Н. Schuknecht (1974), различают сенсорный, невральный, метаболический и механический пресбиакузис [3]. Сенсорный тип пресбиакузиса (англ. *sensory presbycusis*) – это вы-

сокочастотная тугоухость, мало затрагивающая речевую частотную зону и медленно прогрессирующая. В основе этого процесса лежит потеря волосковых и поддерживающих клеток с преимущественным поражением базальных отделов улитки.

При невральном пресбиакузисе (англ. *neural presbycusis*) разборчивость речи «хуже» тональных порогов. Для этого типа тугоухости характерно быстрое прогрессирование процесса. Гистологически определяется уменьшение количества нейронов на всем протяжении завитков улитки.

Метаболический тип (англ. *strial presbycusis*) обусловлен атрофией сосудистой полоски с преимущественным поражением апикальных и центральных отделов улитки, характеризуется плоской тональной аудиограммой. Разборчивость речи адекватна тональным порогам слышимости. При механическом пресбиакузисе (англ. *cochlear conductive presbycusis*) нисходящая аудиограмма в частотном диапазоне выше 1 или 2 кГц. Разборчивость



речи обратно пропорциональна крутизне наклона аудиограммы. Морфологических изменений выявить не удается.

Четкую границу между допустимыми возрастными изменениями слуха, не выходящими за рамки нормы, и патологическими провести довольно сложно. Однако при этом нормальные возрастные изменения не должны сопровождаться значимым ухудшением разборчивости речи и характеризуются сохранностью социального слуха. Тем не менее для решения экспертных вопросов требуются более четкие критерии [4].

Существует обширный материал средних значений порогов слышимости у лиц разного возраста. При всей неоднородности данных общими являются следующие признаки пресбикузиса [4]:

- характерная тугоухость – двусторонняя, симметричная, сенсоневральная;
- тенденция к ухудшению с возрастом, чаще с наибольшим снижением порогов слышимости на частотах выше 1 кГц;
- тональные пороги слышимости ухудшаются (в зависимости от частоты) на 5,5–9 дБ за 10 лет для лучшеслышащего уха. Темпы для худшеслышащего уха выше в 1,5 раза.

Особенностью пресбикузиса является и то, что с возрастом меняются темпы падения разборчивости речи для правого и левого уха, что связывают с ухудшением процессов интеграции бинауральной информации, возможно, обусловленной постепенной демиелинизацией межполушарных связей. Клинически это проявляется в изменении обработки речевых сигналов в шуме, в том числе у лиц со стабильными или близкими к стабильным порогам слышимости [5].

Наряду с сугубо возрастными изменениями на снижение слуха в пожилом возрасте влияют и другие причины, в частности, генетическая предрасположенность, сердечно-сосудистые заболевания, пол, степень снижения слуха в молодости [6, 7, 8, 9].

Отоларингологов прежде всего беспокоит вопрос, насколько необходимо и оправдано лечение пресбикузиса, являющегося проявлением нормального процесса старения организма. В этой связи следует подчеркнуть, что некомпенсированный пресбикузис умеренной и выраженной степени влияет на общение человека в той же степени, как и любая другая причина потери слуха, приводя к его изоляции и депрессии. В связи с этим такие пациенты нуждаются в медико-реабилитационной коррекции в той же мере, как и при любом другом заболевании, сопровождающемся снижением слуха.

Основными путями медико-реабилитационной коррекции пациентов с пресбикузисом являются медикаментозное лечение, физиотерапия и слухопротезирование. Медикаментозное лечение подразумевает назначение широкого спектра фармакологических средств, которые обычно используются при нейросенсорной тугоухости: нейротропные витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂), витамины А и Е, кокарбоксилаза, аденозинтрифосфат (АТФ), различные биогенные стимуляторы (экстракт алоэ), сосудорасширяющие средства (никотиновая кислота, дибазол, папаверин), препараты, улучшающие микроциркуляцию, антихолинэстеразные средства и другие препараты. Помимо этого применяют различные варианты физиолечения (акупунктура, гипербарическая оксигенация, электро-, магнито- и лазеротерапия) [10].

Среди огромного спектра медикаментозных средств, применяющихся в комплексном лечении пресбикузиса, нейротропные витамины группы В рассматриваются в качестве препаратов, способных улучшить обменные и регенеративные процессы в нейроэпителии, а также замедлить развитие нейропатии.

Витамин В₁ (тиамин) участвует в энергетических процессах в нервных клетках [11], регенерации поврежденных нервных волокон [12], обладает антиоксидантной активностью [13]. Благодаря

Последовательное назначение Мильгаммы и Мильгаммы композитум при нейросенсорной тугоухости позволяет не только компенсировать существующий гипо- или авитаминоз, но и стимулировать естественные механизмы восстановления функции нервной ткани.

своей липофильной структуре одна из форм тиамин – бенфотиамин – легко проникает через гематолабиринтный барьер и улучшает энергетический обмен в нервных волокнах, а пиридоксин улучшает синаптическую передачу импульсов в вышележащие отделы слухового анализатора. Бенфотиамин обладает большей биодоступностью и отсутствием эффекта «насыщения», устойчив в кислой среде и не разрушается тиаминазой кишечника, что позволяет достичь максимального эффекта при его применении. Биологическая активность 40 мг бенфотиамин выше, чем 100 мг тиамин, а в результате приема бенфотиамин содержит в 3 раза больше, чем при приеме водорастворимого тиамин [14].

Витамин В₆ (пиридоксин) является кофактором более чем для 100 ферментов, а благодаря способности регулировать метаболизм аминокислот нормализует белковый обмен [15]. Кроме того, в последние годы доказано, что витамин В₆ имеет антиоксидантное действие, участвует в синтезе катехоламинов, гистамина и гамма-аминомасляной кислоты, увеличивает внутриклеточные запасы магния, также играющего важную роль в обменных процессах нервной системы [16].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) играет важную роль в делении клеток, регуляции обмена липидов и аминокислот. Он участвует в важнейших биохимических процессах миелинизации нервных волокон [17].

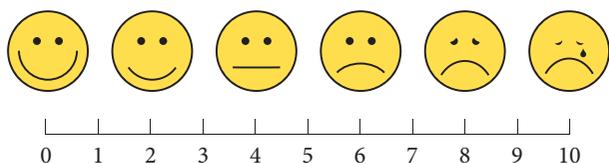


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала выраженности снижения слуха и ушного шума

Данные витамины обладают широким спектром фармакодинамических свойств, участвуют в качестве коферментных форм в большинстве обменных процессов, способствуя нормализации функции слизистой оболочки, деятельности периферической нервной системы.

В клинической практике редко используют монопрепараты витаминов В₁, В₆ и В₁₂, так как наиболее эффективным считается их комплексное применение.

Одними из таких комплексных средств являются препараты Мильгамма и Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия). Мильгамма представляет собой комбинацию синергично действующих нейротропных витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Каждая ампула препарата содержит по 100 мг тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина. В состав препарата Мильгамма также включен местный анестетик лидокаин (20 мг), что позволяет сделать инъекции практически безболезненными.

Драже Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина.

Результаты ряда исследований [18, 19] свидетельствуют о том, что последовательное назначение Мильгаммы и Мильгаммы композитум при нейросенсорной тугоухости позволяет не только компенсировать существующий гипо- или авитаминоз, но и стимулировать естественные механизмы восстановления функции нервной ткани.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 64 пациента (38 женщин и 26 мужчин) в возрасте от 65 до 86 лет (средний возраст 75,3 ± 5,1 года) с диагнозом «пресбиакузис», подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами аудиометрии.

Всем больным проводили необходимый объем оториноларингологического обследования и клинико-функциональных исследований. Все больные были консультированы неврологом, при необходимости офтальмологом, кардиологом, эндокринологом. По показаниям проводили ультразвуковую доплерографию сосудов шеи и головного мозга, рентгенографию шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, компьютерную то-

мографию околоносовых пазух, височных костей, головного мозга. Субъективная оценка слуха и выраженности ушного шума проводилась на основании 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (рис. 1), где полное удовлетворение слухом соответствовало значению «0» баллов, абсолютное неудовлетворение слухом – «10» баллов. Аналогично оценивалась субъективная динамика ушного шума: отсутствие – «0» баллов, выраженный ушной шум – «10» баллов.

Исследование слуха осуществлялось методом тональной аудиометрии. Аудиологически у всех пациентов выявлено снижение слуха по нейросенсорному типу, пороги которого находились в пределах возрастной нормы по М. Portmann.

В зависимости от тактики лечения больные были рандомизированы на 2 группы – основную (ОГ) и контрольную (КГ), различия между которыми по возрасту и полу, как и по основным клиническим характеристикам заболевания, были статистически недостоверными (p < 0,05) (табл.).

Лечение пациентов проводили по сложившимся стандартам ведения пациентов с нейросенсорной тугоухостью с применением растворов пентоксифиллина, пирацетама, а также курса 10 внутримышечных инъекций препарата Мильгамма. При вестибулярных нарушениях в дополнение к основному лечению назначали бетастигмина гидрохлорид, а у больных с субъективным шумом в ушах проводили заушные подкожные блокады с растворами лидокаина и прозерина. После выписки из стационара больные продолжали лечение препаратом Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день продолжительностью от 2 до 6 недель. Профилактические курсы Мильгаммы композитум рекомендовали проводить 2 раза в год сроком не более 4 недель.

В контрольной группе лечение было аналогичным, исключая препараты Мильгамма и Мильгамма композитум.

Таблица. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Количество больных, чел.	33	31	нд
Женщины, чел.	19	19	нд
Мужчины, чел.	14	12	нд
Возраст, лет	76,2 ± 7,1	74,8 ± 5,4	нд
<i>Клинические данные</i>			
Основные жалобы	Снижение слуха, шум в ушах	Те же	–
Слух (шепотная речь), м	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,6	нд
Аудиометрия (тип тугоухости, среднее значение снижения порогов слуха (СПС) по всем частотам), дБ	Нейросенсорная тугоухость с СПС 45,6 ± 17,5	Нейросенсорная тугоухость с СПС 48,9 ± 19,8	нд

Нд – различия статистически недостоверны.

МИЛЬГАММА®

сохраняет функцию вестибулярного нерва

B₁₂ (1 мг)

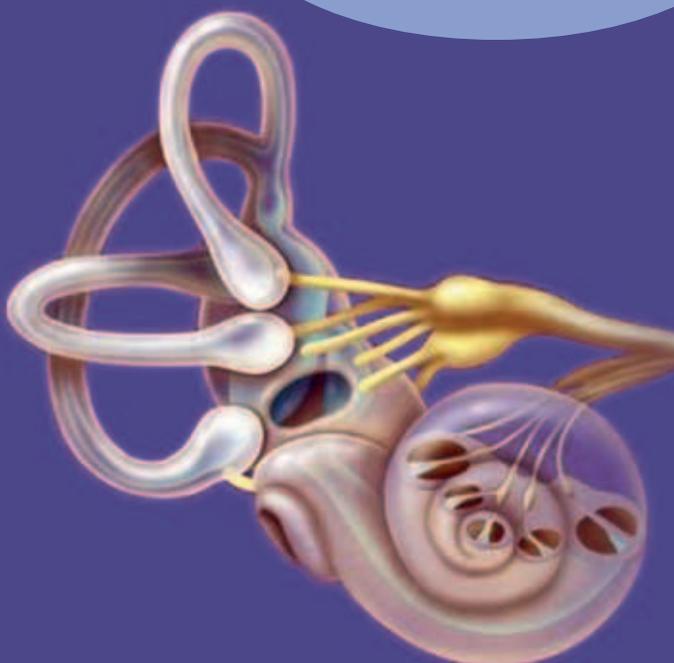
Участвует в синтезе миелиновой оболочки.

B₆ (100 мг)

Участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов. Обеспечивает синаптическую передачу.

B₁ (100 мг)

Обеспечивает аксональный транспорт. Участвует в синтезе АТФ.



Лидокаин 20 мг
**БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЕ
ИНЪЕКЦИИ**



3 формы выпуска:
№5, №10, **№25**



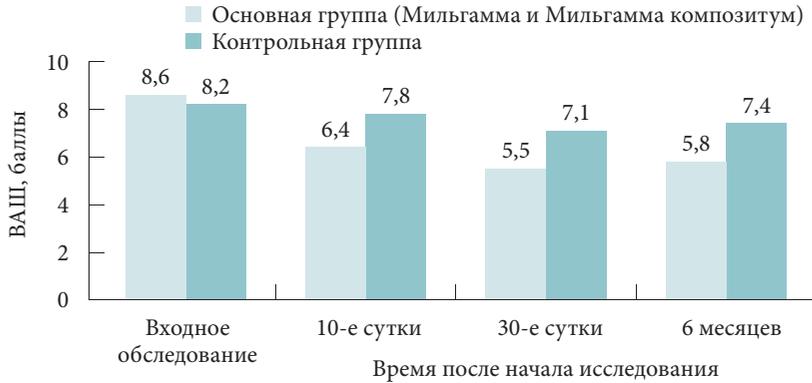


Рис. 2. Динамика субъективной оценки уровня слуха у исследуемых пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)



Рис. 3. Динамика субъективного ушного шума у исследуемых пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)



Рис. 4. Динамика данных аудиометрии у исследуемых пациентов

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность проводимого лечения оценивалась на 10-е и 30-е сутки и через 6 месяцев после лечения и определялась по степени уменьшения субъективных симп-

томов и динамике данных аудиометрии.

Динамика субъективных симптомов – снижения слуха и ушного шума, – выраженная в баллах, представлена на рисунках 2 и 3. При анализе полученных данных

отмечено, что субъективная оценка выраженности снижения слуха и ушного шума прогрессивно снижалась к 30-м суткам исследования и в дальнейшем сохраняла стабильность при обследовании через 6 месяцев. Однако при этом в ОГ различия между исходными данными и показателями на 30-е сутки были статистически достоверными ($p = 0,048$), в то время как в КГ различия по субъективной оценке слуха были не столь существенными, а уровень ушного шума соответствовал исходным данным ($p = 0,55$ и $0,76$).

Динамика порогов слуха по данным аудиометрии представлена на рисунке 4. Анализ полученных данных показал, что на фоне проводимого в стационаре лечения в обеих группах отмечено уменьшение среднего значения снижения порогов слуха в среднем на 5–6 дБ. В дальнейшем на фоне продолжения медикаментозного лечения амбулаторно различия по сравнению с исходными данными в ОГ достигло 15 дБ ($p = 0,032$), в то время как в КГ – 7–8 дБ ($p = 0,07$). Стабильность достигнутого эффекта подтверждалась результатами обследования через 6 месяцев: среднее значение снижения порогов слуха сохранялось на уровне обследования на 30-е сутки. В КГ отмечалась аналогичная ситуация, но при этом среднее значение снижения порогов слуха превышало значение этого показателя в ОГ на 10 дБ.

Во время лечения побочных эффектов, развившихся на фоне применения препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум, отмечено не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность комплексной терапии с включением нейротропных комплексов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с пресбиакузисом, что выразилось в субъективном улучшении слуха и ушного шума и совокупном уменьшении среднего значения порогов слуха на 15 дБ. 🌀



Федеральное государственное бюджетное учреждение
Научно-исследовательский институт ГРИППА
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в юбилейной научной конференции «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение», посвящённой 45-летию со дня образования ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ.

24-25 октября 2012 года

Место проведения:

Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А,
отель «Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские ворота»,
залы «Стенберг» и «Молилари».

Основные вопросы Конференции:

- Этиология и эпидемиология гриппа
- Фундаментальные основы молекулярной генетики вирусов гриппа
- Противовирусные препараты
- Вакцины нового поколения. Вакцинопрофилактика
- Диагностические препараты
- Патогенез гриппозной инфекции
- Стратегия лечения острых и хронических вирусных инфекций
- Вирусные гепатиты

В рамках Конференции планируется проведение конкурса работ молодых ученых. Во время работы Конференции будет организована выставка медицинских препаратов и техники, специальной литературы.

Материалы заседаний будут опубликованы в сборнике тезисов и статей.



Заявки на выступления принимаются до **01.09.2012 г.**
Материалы для публикаций просим предоставить до **20.08.2012 г.**
Для участия приглашаются коммерческие организации.

Подробная информация на сайте: <http://www.influenza.spb.ru>

Тел. (812) 499-15-13, e.mail: org@influenza.spb.ru



¹ ГОУ ВПО
«Российский
университет дружбы
народов», кафедра
отоларингологии
медицинского
факультета

² ГБОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
оториноларингологии
факультета
постдипломного
образования

Особенности течения мутации голоса у подростков

К.Б. СУЛТОНОВА¹, к.м.н. М.А. ПАНЯКИНА²

Проведено обследование 53 подростков с различной патологией голосового аппарата, у которых течение периода мутации голоса в сравнении с группой условно здоровых детей (n = 30) наблюдали на протяжении 3 лет. Установлено, что нарушения голоса у подростков в период мутации носят вариативный характер, а патологическое течение мутации голоса зависит от воздействия различных биологических, сенсорных, психологических и социальных факторов.

Одним из критических периодов в развитии и формировании голоса является его мутация, представляющая собой физиологический процесс взросления голосового аппарата, во время которого голос наиболее уязвим [1]. Физиологически протекающая мутация голоса – нормальный процесс, не требующий проведения специализированной терапии, достаточно охранительного голосового режима [2]. Нарушения процесса мутации голоса (патологическая мутация) возникают вследствие разнообразных причин. Ю.С. Василенко (2002) подразделяет их на местные, нервно-психические, сенсорные и гормональные. Провоцирующими факторами могут являться: перенапряжение го-

лоса, громкое пение, крик, заболелания резонаторных органов (острые и хронические риниты, синуситы, гипертрофия небных и глоточной миндалин, а также их хроническое воспаление), которые значительно нарушают как голосообразовательную, так и резонаторную функции гортани [1]. Перечисленные патологические состояния мешают закреплению нового голосового стереотипа, что в дальнейшем повышает риск возникновения эмоционально-поведенческих проблем [1, 3–6].

Согласно классификации нарушений мутации голоса по А.Е. Aronson (2009) [2], выделяют:

- органические (эндокринные) нарушения;
- персистирующий голос ребенка;

- затянувшуюся (продолжительную) мутацию;
- преждевременную мутацию и психогенные нарушения;
- мутационный фальцет;
- неполную (незавершенную) мутацию.

Персистирующий голос ребенка представляет собой расстройство, вызванное выраженными нарушениями полового созревания (гипофизарные расстройства), при которых мутация не наступает. Моделью указанных изменений в некотором смысле может служить кастрация, которая была популярна в XVII веке в Италии для подготовки певцов-кастратов с высоким голосом [2].

Затянувшаяся (продолжительная) мутация продолжается в течение 3–7 и более лет. Голос при этом сохраняет фальцетное звучание с различной степенью охриплости [2].

Преждевременная мутация вызывается патологически ранним половым созреванием мальчиков в возрасте 8–10 лет, сопровождается ускоренным ростом гортани и значительным снижением тональности голоса; обусловлена повышенной продукцией половых гормонов в организме такого ребенка или приемом гонадотропных гормонов [2].



Неполная (незавершенная) мутация наблюдается часто при замедленном, позднем или продолжительном мутационном процессе. Эта форма мутационных изменений, так же как и мутационный фальцет, обычно протекает при нормальном содержании половых гормонов в крови у пациентов [2]. Мутационный фальцет (функциональный фальцет, пуберфония, персистирующий фальцет) является наиболее часто диагностируемым мутационным расстройством, при котором мужчины в постпубертатном периоде имеют препубертатный голос [7], а женщины – голос ребенка [8]. Данное расстройство преобладает у юношей 11–15 лет, а частота его встречаемости составляет 1:900000 мужчин в год. Механизм возникновения фальцета заключается в слишком сильном сокращении крикотиреоидных мышц, что, в свою очередь, приводит к излишнему натяжению голосовых складок. Гортань при этом занимает высокое положение, обрывается фальцетный голос [9–11].

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в период с 2009 по 2012 г. на кафедре отоларингологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов. Целью работы явилось изучение особенностей течения мутации голоса у подростков.

Учитывая, что объективное представление по вопросам, касающимся частоты и характера голосовых нарушений у детей, может быть получено путем массовых осмотров детей, дополненных данными обращаемости к врачам-оториноларингологам, первичное обследование с использованием метода анкетирования проводилось в рамках ежегодной диспансеризации на базе трех общеобразовательных школ г. Москвы. Всего было осмотрено 1614 детей в возрасте от 9 до 15 лет (средний возраст $12 \pm 2,3$ года). Детям с выявленными голосовыми нарушениями (ГН)

проведено дополнительное обследование на базе окружного консультативно-диагностического центра при детской городской поликлинике № 91.

Во время обследования пациентов проводили стандартный отоларингологический осмотр, аудио- и тимпанометрию, слуховую оценку голоса, исследование фонационного дыхания и времени максимальной фонации, эндоскопическое исследование гортани, акустический анализ голоса, логопедическое, психологическое и лабораторное обследование, а также консультации других специалистов (невролога, эндокринолога, психолога) по показаниям.

В зависимости от наличия ГН и проводимой терапии были сформированы 3 группы подростков. Основную группу (28 человек) составили подростки с различной патологией голосового аппарата, которым проводилась комплексная терапия по оригинальной методике, включающая медикаментозное лечение, фонопедическую коррекцию и терапию методом биологической обратной связи (БОС-терапию). В контрольную группу (25 человек) включили подростков с различной патологией голосового аппарата, которым проводилась комплексная терапия по традиционной методике – медикаментозное лечение в сочетании с фонопедической коррекцией. Группу сравнения составили 30 подростков с отсутствием патологии голосового аппарата.

Динамическое наблюдение включенных в исследование подростков проводилось в течение всего периода мутации с интервалами – 1 раз в 6 месяцев.

Таблица 1. Возраст начала мутации

Группа	Мальчики, лет	Девочки, лет	Средний возраст в группе, лет
Основная группа (n = 28)	$13,9 \pm 0,4$	$14,4 \pm 1,1$	$14,2 \pm 0,8$
Контрольная группа (n = 25)	$15,6 \pm 0,3^*$	$15,9 \pm 1,2^*$	$15,7 \pm 1,2^*$
Группа сравнения (n = 30)	$13,2 \pm 0,2$	$13,8 \pm 0,6$	$13,5 \pm 0,4$

* $p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения.

Мутационный фальцет (функциональный фальцет, пуберфония, персистирующий фальцет) – наиболее часто диагностируемое мутационное расстройство, при котором мужчины в постпубертатном периоде имеют препубертатный голос, а женщины – голос ребенка.

Результаты исследования

Одной из задач исследования явился анализ течения периода мутации. Мутационная дисфония, являясь отражением нормальных физиологических процессов в пубертатном периоде, в той или иной степени была отмечена у всех исследуемых детей во всех трех группах. Выраженность и продолжительность мутации голоса были наибольшими у мальчиков (от нескольких месяцев до одного года) по сравнению с девочками (до трех месяцев). При прослушивании голоса у мальчиков отмечалась неустойчивая фонация, голос часто срывался с грудного звучания на фальцет или наблюдалась охриплость. При оценке голоса девочек в качестве нарушений фонации чаще определялись повышенная утомляемость голоса, недостаточная его сила и выносливость и в ряде случаев охриплость легкой степени. На первом этапе проведена оценка возраста начала мутации (табл. 1). На основании полученных данных установлено достоверно более позднее начало наступления мутации в контрольной группе по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$) как у мальчиков, так и у девочек. В основной группе, хо-

Таблица 2. Характеристика мутации голоса исследуемых подростков

Группа	Количество, чел.	Продолжительность мутации, лет	Нормально протекающая мутация, чел.		Патологическая мутация, чел.	
			абс.	%	абс.	%
<i>Основная группа</i>						
Мальчики	17	0,8 ± 0,1	11	64,7	6	35,3
Девочки	11	0,7 ± 0,1	10	90,9	1	9,1
Всего	28	0,74 ± 0,1	21	75	7	25
<i>Контрольная группа</i>						
Мальчики	13	1,9 ± 0,3*	4	30,8	9*	69,2
Девочки	12	1,6 ± 0,2	10	83,3	2	16,7
Всего	25	1,73 ± 0,2*	14	56	11*	44
<i>Группа сравнения</i>						
Мальчики	16	0,6 ± 0,1	14	87,5	2	12,5
Девочки	14	0,5 ± 0,1	14	100	–	–
Всего	30	0,55 ± 0,1	28	93,3	2	6,7

* $p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения.

тия и наблюдалась та же тенденция, статистическая достоверность различий не была достигнута ($p > 0,05$).

Характеристика мутационного процесса в зависимости от его продолжительности и течения представлена в таблицах 2 и 3. В результате проведенного анализа установлена достоверно большая продолжительность мутации и ее частое патологическое течение в контрольной группе по отношению к группе сравнения, причем преимущественно у мальчиков ($p < 0,05$). В основной группе указанные различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Увеличение доли подростков с патологически протекающей мутацией в контрольной группе происходило за счет случаев затянувшейся и незавершен-

ной мутации, частота которых по отношению к группе сравнения была статистически достоверной ($p < 0,05$). Подростки с мутационным фальцетом встречались во всех 3 группах с приблизительно одинаковой частотой ($p > 0,05$), что могло являться свидетельством того, что данное расстройство не зависит от проводимого лечения.

Ларингоскопическая картина физиологически протекающей мутации голоса характеризовалась как спокойным, так и острым течением. В первом случае отмечались умеренная гиперемия и отечность слизистой оболочки голосовых складок, небольшое скопление слизи на их поверхности. Во время фонации происходило неполное смыкание задних отделов голосовых складок, вследствие чего

отмечалось зияние голосовой щели в виде треугольника с острой вершиной в задней трети (рис. 1). Остро протекающая мутация голоса характеризовалась при ларингоскопии более выраженной гиперемией не только слизистой оболочки голосовых складок, но и входа в гортань и области черпаловидных хрящей. Слизистая оболочка гортани выглядела отечной, свободные края голосовых складок были утолщены и инфильтрированы. В просвете гортани определялось большое количество слизи. При фонации между голосовыми складками оставалась треугольная щель, то же наблюдалось и при спокойно протекающей мутации, но щель располагалась по всей длине голосовой складки или занимала ее задние две трети (рис. 2).

У девочек эндоскопические данные при остром течении мутации были менее выражены, чем у мальчиков. Изменения в гортани проявлялись лишь краевой гиперемией и незначительной отечностью голосовых складок. Из-за неполного смыкания голосовых складок в момент фонации между ними определялась щель в виде вытянутого овала по всей длине у 4 (57,2%) наблюдавшихся девочек или в виде треугольника в задней трети у 3 (42,8%) девочек.

Таблица 3. Формы патологического течения мутации голоса у исследуемых подростков

Группа	Пол	Преждевременная мутация, чел.	Мутационный фальцет, чел.	Неполная мутация, чел.	Затянувшаяся мутация, чел.
Основная группа (n = 7)	Муж.	2	2	1	1
	Жен.	1	–	–	–
Контрольная группа (n = 11)	Муж.	1	2	3*	3*
	Жен.	1	–	–	1
Группа сравнения (n = 2)	Муж.	–	2	–	–
	Жен.	–	–	–	–

* $p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения.



Рис. 1. Эндоскопическая картина гортани у подростка с мутационной дисфонией (спокойное течение)



Рис. 2. Эндоскопическая картина гортани у подростка с мутационной дисфонией (острое течение)

Таким образом, ларингоскопическая картина при мутационной дисфонии у исследуемых подростков не отличалась патогномоничной симптоматикой и была сравнима с таковой при остром ларингите и обострении хронического ларингита. Данное обстоятельство повышает значимость анамнестических данных. Например, возраст подростка, соответствующий пубертатному периоду, свидетельствует о возможности острого течения мутации, что диктует необходимость динамического наблюдения за таким подростком.

Тщательный сбор анамнеза позволил предположить наличие патологического течения мутации голоса у ряда подростков, участвовавших в исследовании, что в дальнейшем было подтверждено при динамическом наблюдении за такими детьми. Так, преждевременная мутация голоса у 5 подростков, отмеченная еще в препубертатном периоде, была связана с патологически ранним половым созреванием мальчиков в возрасте 8–10 лет и сопровождалась ускоренным ростом гортани наряду со значительным снижением тональности голоса. Клиническая картина при этом не отличалась от физиологически протекающей мутации голоса.

Мутационный фальцет у 6 подростков (во всех случаях – у мальчиков) проявлялся сохранением в пубертатном периоде голоса, характерного для подростков в препубертате, без признаков наступления мутации. Клиническая картина фальцета по сравнению с другими вариантами патологического течения мутации была более специфичной: при фонации отмечалось слишком сильное сокращение крикотиреоидных мышц, что, в свою очередь, приводило к излишнему натяжению голосовых складок. Гортань при этом занимала высокое положение, образуя слабый, тонкий, охриплый и монотонный фальцетный голос.

Две формы патологического течения мутации – затянувшаяся и неполная мутации – были диагностированы в исследовании только в постпубертатном периоде, поскольку клиническая картина данных состояний была неспецифичной.

Затянувшаяся мутация голоса продолжалась у 5 подростков более 3 лет. Голос при этом сохранял фальцетное звучание с чередованием высокого и низкого регистров: фраза в целом проговаривалась фальцетным голосом, однако несколько слогов или слов в ней произносились грудным го-

лосом. Клиническая картина при этом не отличалась от физиологически протекающей мутации голоса.

Неполная (незавершенная) мутация голоса у 4 подростков наблюдалась при замедленном, позднем или продолжительном мутационном процессе. Эта форма мутационных изменений, так же как и мутационный фальцет, протекала при нормальном содержании половых гормонов в крови у пациентов. Клинические проявления данного расстройства и акустические особенности голоса при нем были неспецифичными. По сравнению с нормой основная частота разговорного голоса была повышена от квинты до октавы; нижний диапазон голоса ограничен, отмечались придыхание, отсутствие чередования регистров, монотонность.

Заключение

На основании проведенного анализа можно заключить, что нарушения голоса у подростков в период мутации вариативны и могут быть вызваны не только органической патологией, но и обусловлены патологическим течением мутационного процесса под воздействием различных биологических, сенсорных, психологических и социальных факторов. ☞



¹ ГОУ ВПО
«Российский
университет дружбы
народов», кафедра
отоларингологии
медицинского
факультета

² ГОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
оториноларингологии
факультета
постдипломного
образования

Влияние голосовых нарушений и их коррекции на динамику психологического статуса у подростков в течение препубертатного, пубертатного и постпубертатного периодов

К.Б. СУЛТОНОВА¹, к.м.н. М.А. ПАНЯКИНА²

Показана связь между голосовыми нарушениями у подростков и их психологическим статусом. Собственные данные авторов свидетельствуют о том, что параметры психологического статуса у подростков с различной патологией голосового аппарата, получающих необходимый объем лечения, приближаются к параметрам условно здоровых детей. При отсутствии лечения у подростков с голосовыми нарушениями в постпубертатном периоде наблюдается усугубление выявленных в препубертатном периоде психологических нарушений, а именно: повышенный уровень экстравертированности, интровертированности, нейротизма, демонстративности поведения; низкая, неадекватная самооценка личности и такое же отношение к собственному голосу.

Изучение особенностей клинического течения, диагностики и лечения голосового аппарата у детей – один из актуальных вопросов современной оториноларингологии. Это обусловлено высокой распространенностью и ростом частоты органических и функциональных нарушений голоса в этой возрастной группе [1–4]. Стойкое расстройство голосовой функции может приводить к снижению уровня качества жизни, социальной дезадаптации, существенному ухудшению общего развития, нервно-психического состояния и нарушению формирования личности ребенка [5–7].

Препубертатный и пубертатный периоды могут быть одними из критических этапов в развитии голосового аппарата, поскольку именно в это время голосовые нарушения могут сформировать или усугубить личностные особенности, связанные с нарушением коммуникативной функции речи.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2012 г. на кафедре отоларингологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов проведено исследование, в котором изучена динамика психологического статуса у подростков в течение препубертатного, пубертатного и постпубертатного периодов.

В зависимости от наличия голосовых нарушений (ГН) и проводимой терапии были сформированы 3 группы подростков. Основную группу (28 человек) составили подростки с различной патологией голосового аппарата, которым проводилась комплекс-



ная терапия по оригинальной методике, включающая медикаментозное лечение, фонopedическую коррекцию и терапию методом биологической обратной связи (БОС-терапию). В контрольную группу (25 человек) включили подростков с различной патологией голосового аппарата, которым проводилась комплексная терапия по традиционной методике – медикаментозное лечение в сочетании с фонopedической коррекцией. Группу сравнения составили 30 подростков с отсутствием патологии голосового аппарата.

Психологическое обследование подростков предполагало выявление личностных особенностей, связанных с нарушением коммуникативной функции речи, определение первичных и вторичных проявлений ГН, изучение характерологических особенностей, самооценки голоса и уровня притязаний.

Для исследования факторов экстраверсии – интроверсии и нейротизма использовали личностный опросник Айзенка (EPI – Eysenck personality inventory), позволяющий быстро и точно определить эти составляющие. Подросткам предлагали ответить на вопросы анкеты утвердительно или отрицательно. По специальным шкалам оценивали уровень экстраверсии – интроверсии и нейротизма. При анализе результатов эксперимента придерживались следующих ориентиров:

- Экстраверсия: 10–14 баллов – среднее значение, ≥ 15 – экстраверт, ≥ 19 – яркий экстраверт, ≤ 9 – интроверт, ≤ 5 – глубокий интроверт.
- Нейротизм: 8–14 баллов – среднее значение нейротизма, ≥ 15 – высокий уровень нейротизма, ≥ 19 – очень высокий уровень нейротизма, ≤ 7 – низкий уровень нейротизма.
- Ложь: ≤ 4 баллов – норма, > 4 – неискренность в ответах, свидетельствующая также о некоторой демонстративности поведения и ориентированности

испытуемого на социальное одобрение.

В целях определения уровня тревожности применялась методика Ч.Д. Спилберга, адаптированная Ю.Л. Ханиным (1976). Тест является надежным и информативным способом самооценки уровня реактивной (ситуативной) и личностной тревожности. Подростку предлагалось оценить суждение в баллах. Итоговый показатель по шкале личностной тревожности и ситуативной тревожности располагается в диапазоне от 20 до 80 баллов. Интерпретация показателей проводилась следующим образом: до 30 баллов – низкий уровень тревожности, от 31 до 44 – умеренный, от 45 – высокий уровень тревожности. Тест Спилберга – Ханина давал возможность получить информацию об особенностях образа жизни подростка, наличии у него вегетативных и эмоциональных расстройств, психологической дезадаптации, психосоматических заболеваний, наследственной предрасположенности, а также о психотравмирующих ситуациях.

Самооценка личности изучалась по методике С.А. Будасси (1971). Целью исследования являлось нахождение количественного уровня самооценки. Подростку из предложенного списка из 48 слов, обозначающих свойства личности, предлагали выбрать 20 слов, в наибольшей степени характеризующих эталонную личность в его представлении. Из 20 отобранных свойств личности подросток выстраивал эталонный ряд, где на первых позициях располагались наиболее важные, с его точки зрения, положительные свойства личности, а на последних – наименее желательные, отрицательные. Обработка результатов проводилась посредством определения связи между ранговыми оценками качеств личности, входящими в представления «Я идеальное» и «Я реальное». Мера связи устанавливалась с помощью коэффициента ранговой корреляции,

Голосовые нарушения у подростков могут усугублять личностные особенности, связанные с нарушением коммуникативной функции речи с формированием стойких психологических изменений.

который рассчитывался следующим образом. Сначала находилась разность рангов ($d_1 - d_2$) по каждому качеству, полученный результат заносился в колонку d протокола исследования. Затем каждое полученное значение разности рангов d возводилось в квадрат $(d_1 - d_2)^2$, результат заносился в колонку d_2 . Далее подсчитывалась общая сумма квадратов разности рангов Σd_2 и ее значение заносилось в формулу $r = 1 - 0,00075 \times \Sigma d_2$, где r – коэффициент корреляции (показатель уровня самооценки личности). Результаты интерпретировались следующим образом:

- от -1,0 до +0,85 – самооценка высокая, неадекватная;
- от +0,84 до +0,53 – самооценка высокая, адекватная;
- от +0,52 до -0,1 – самооценка средняя, адекватная;
- от -0,09 до -0,32 – самооценка низкая, адекватная;
- от -0,33 до -1,0 – самооценка низкая, неадекватная.

Выявление значимых параметров голоса подразумевало более углубленное изучение его качественных характеристик. Подростку предлагали составить эталонные ряды нормального и патологического голоса и определить наличие качественных параметров у себя. Далее тестируемый характеризовал собственный голос как дисфоничный или здоровый и определял такие его параметры, как сила, тембр, высота и другие.

Для изучения самооценки речи и голоса использовали модифицированную методику Дембо – Рубинштейн, позволяющую оце-

Таблица 1. Результаты психологического обследования в препубертатном периоде

Группа	Количество обследованных, %							Баллы
	Уровень экстраверсии – интроверсии, нейротизма и лжи (опросник Айзенка)			Самооценка личности (методика Будасси), преобладающий вариант	Самооценка речи и голоса (методика Дембо – Рубинштейн), преобладающий вариант	Уровень тревожности (тест Спилбергера – Ханина)		
	экстраверсия – интроверсия	нейротизм	ложь					
Основная группа (n = 28)	64,2*	14,2*	17,8*	Средняя, адекватная	78,5	Низкая, неадекватная	57,1	52,6 ± 6,3
Контрольная группа (n = 25)	56*	16*	24*	Средняя, адекватная	84	Низкая, неадекватная	56	55,1 ± 7,2
Группа сравнения (n = 30)	6,7	3,3	3,3	Средняя, адекватная	86,7	Нормальная, адекватная	90	22,6 ± 2,3

* p < 0,05 – достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения.

Таблица 2. Результаты психологического обследования в пубертатном периоде

Группа	Количество обследованных, %							Баллы
	Уровень экстраверсии – интроверсии, нейротизма и лжи (опросник Айзенка)			Самооценка личности (методика Будасси), преобладающий вариант	Самооценка речи и голоса (методика Дембо – Рубинштейн), преобладающий вариант	Уровень тревожности (тест Спилбергера – Ханина)		
	экстраверсия – интроверсия	нейротизм	ложь					
Основная группа (n = 28)	35,7	10,7	10,7	Средняя, адекватная	64,3	Нормальная, адекватная	60,7	38,7 ± 3,1
Контрольная группа (n = 25)	60*	16*	32*	Низкая, неадекватная	56	Низкая, неадекватная	72	58,3 ± 8,1
Группа сравнения (n = 30)	10	3,3	3,3	Средняя, адекватная	80	Нормальная, адекватная	76,6	25,8 ± 3,6

* p < 0,05 – достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения.

нить степень осознанности своего здоровья и нарушения голоса. Подростку предлагали отметить свое место на вертикальных прямых, обозначающих одно из свойств, при этом верхняя граница вертикальных прямых является показателем нормы, а нижняя граница – болезненного состояния. Таким образом подросток давал оценку своему здоровью, речи, голосу, успеху и счастью. Кроме того, предлагалось отметить свое место в группе, сравнив себя

с одноклассниками и подростками, посещающими групповые занятия у логопеда. Результаты позволяли оценить, как обследуемый относится к выявленному у него нарушению, определить адекватность самооценки, степень фиксации на голосовом дефекте.

Для определения типа личности в зависимости от ведущего канала восприятия использовали методику Д. Гиндера и Р. Бендлера (1994), позволяющую по движениям глаз определить ведущий

информационный канал: визуальный, слуховой или кинестетический. С целью более полного представления о сенсорной модальности использовали также информацию о тембре голоса, дыхании, темпе речи. Для «визуалистов» характерна более высокая тональность голоса, для «кинестетиков» – низкая. Ускоренный темп речи отмечается у людей со зрительной сенсорной модальностью, замедленный – с кинестетической. Для подростков с веду-



Таблица 3. Результаты психологического обследования в постпубертатном периоде

Группа	Количество обследованных, %							Баллы
	Уровень экстраверсии – интроверсии, нейротизма и лжи (опросник Айзенка)			Самооценка личности (методика Будасси), преобладающий вариант		Самооценка речи и голоса (методика Дембо – Рубинштейн), преобладающий вариант		
	экстраверсия – интроверсия	нейротизм	ложь					
Основная группа (n = 28)	14,2	7,1	3,6	Средняя, адекватная	78,5	Нормальная, адекватная	92,8	29,6 ± 3,9
Контрольная группа (n = 25)	52*	20*	28*	Низкая, неадекватная	52	Низкая, неадекватная	56	55,1 ± 7,2
Группа сравнения (n = 30)	6,7	6,7	3,3	Средняя, адекватная	90	Нормальная, адекватная	93,3	22,6 ± 2,3

* $p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения.

щим слуховым каналом характерен нормальный темп речи, грудное резонирование и нормальная тональность звучания. Изучение ведущего канала восприятия давало возможность дифференцированно подобрать программы реабилитации, оптимизировать процесс обучения за счет биологической обратной связи и ускорить процесс формирования самоконтроля.

На завершающем этапе исследования было последовательно проанализировано течение препубертатного, пубертатного и постпубертатного периодов включенных в исследование подростков.

Результаты исследования

Психологическое обследование, проведенное у подростков в препубертатном периоде, выявило ряд существенных различий между группами. Так, наличие ГН даже до начала мутации голоса у детей в основной и контрольной группах в сравнении с условно здоровыми детьми выражалось статистически достоверным увеличением доли детей с повышенным уровнем экстраверсии и интроверсии, нейротизма, преобладанием демонстративности поведения и ориентированности на социальное одобрение. Отношение у многих обследо-

мых подростков к выявленному у них нарушению было неадекватно заниженным, большинство из них не фиксировались на головном дефекте ($p < 0,05$) (табл. 1). Психологическое обследование, проведенное у подростков в пубертатном периоде, продемонстрировало еще большие различия между группами по сравнению с препубертатным периодом. Так, фактор наличия и отсутствия лечения (основная и контрольная группа) оказался определяющим в динамике психологических нарушений в пубертатном периоде. С одной стороны, отмечено усугубление психологических нарушений в контрольной группе. В группе сравнения также наблюдалось некоторое возрастание частоты психологических нарушений. Это объясняется тем, что мутация, как нормальный физиологический процесс, может отражаться на психологическом статусе любого, в том числе условно здорового, подростка. С другой стороны, подростки в основной группе, находящиеся под пристальным вниманием со стороны исследователей и получающие необходимый объем лечения, демонстрировали заметную нормализацию психологического статуса, приближающуюся к параметрам условно здоровых детей (табл. 2).

В постпубертатном периоде подростки были повторно обследованы по установленному алгоритму. В отсутствие лечения у подростков контрольной группы продолжали выявляться отклонения в психологическом статусе – повышенный уровень экстравертированности, интровертированности, нейротизма и демонстративности поведения; низкая, неадекватная самооценка личности и такое же отношение к собственному голосу. При этом у подростков в основной группе параметры психологического статуса нормализовались, приблизившись к параметрам условно здоровых детей (табл. 3).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о медико-социальной важности проблемы ГН у подростков, которые могут усугублять личностные особенности, связанные с нарушением коммуникативной функции речи с формированием стойких психологических изменений – повышенного уровня экстравертированности, интровертированности, нейротизма и демонстративности поведения; а также низкой и неадекватной самооценки личности. ☞

Литература
→ С. 79



Роль Синупрета в алгоритмах лечения риносинусита

28 июня 2012 г. в рамках ежегодной конференции Российского общества ринологов состоялся сателлитный симпозиум «Современные подходы к терапии риносинуситов». В ходе симпозиума были рассмотрены вопросы эффективности применения фитопрепарата Синупрет в лечении острого риносинусита, целесообразность его использования в постхирургической терапии больных хроническим риносинуситом, а также актуальные возможности препарата в комплексном лечении острого бактериального риносинусита у детей. Симпозиум под председательством заведующего кафедрой болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председателя Российского общества ринологов, д.м.н., профессора А.С. ЛОПАТИНА был организован компанией «Бионорика».

Лечение острого синусита растительным препаратом: доказательства получены

Согласно Европейскому меморандуму по риносинуситу и полипозу носа (EPOS – European Position Paper On Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2007), риносинусит определяется как воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых представляет собой назальную обструкцию или выделения из носа (передние/задние), возможно сочетание с давлением/болью в области лица, снижением или потерей обоняния. Острый/интермиттирующий риносинусит длится менее 12 недель с полным разрешением симптомов, хронический/персистирующий – более 12 недель с частичным разрешением симптомов.

Как отметил в начале своего выступления профессор Филиппе ГЕВЕРТ (лаборатория по изучению верхних дыхательных путей, отделение оториноларингологии, Гентский университет, Бельгия), в 96% случаев острый риносинусит является следствием вирусной инфекции, особенно при его длительности не более одной недели, только в 0,5–2% случаев он вызван бактериальной инфекцией¹. Клинически дифференцировать вирусный и бактериальный синусит весьма сложно, во-первых, потому что типичные симптомы не указывают достоверно на характер заболевания, а во-вторых, потому что результаты рентгенологического исследования или компьютерной томографии могут свидетельствовать



Профессор Филиппе Геверт

о патологических изменениях, выявляемых при синусите как вирусной, так и бактериальной этиологии. Риносинуситы могут приводить к тяжелым осложнениям, поэтому нередко врачи, опасаясь развития осложнений, необоснованно назначают пациентам антибиотикотерапию.

Между тем, как доказано рядом исследований, серьезные осложнения вследствие острого риносинусита в большинстве случаев развиваются на раннем этапе заболевания, и прием антибиотиков не способствует их предотвращению (уровень доказательности IV). Метаанализ данных рандомизированных исследова-

¹ Piccirillo G.F. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 9. P. 902–910.

² Young J., De Sutter A., Merenstein D., van Essen G.A., Kaiser L., Varonen H., Williamson I., Bucher H.C. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9616. P. 908–914.



Сателлитный симпозиум компании «Бионорика» «Современные подходы к терапии риносинуситов»

ний показал, что для излечения одного дополнительного больного курс антибиотикотерапии необходимо пройти 15 больным с жалобами, типичными для риносинусита². Частое и избыточное применение антибиотиков при остром риносинусите приводит к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов³.

Согласно новым рекомендациям Европейского меморандума по риносинуситу и полипозу носа (EPOS, 2012), в лечении острого риносинусита применяются препараты растительного происхождения. Классическим и наиболее известным представителем данной группы является Синупрет. Профессор Ф. Геверт ознакомил участников симпозиума с результатами многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности применения растительного лекарственного препарата Синупрет у больных острым риносинуситом. В исследовании приняли участие 380 больных острым синуситом, которые были рандомизированы на две группы: первой группе назначалось плацебо и симптоматическая терапия, второй – Синупрет в дозе 2 драже 3 раза в сутки также в сочетании с симптоматической терапией. Длительность лечения составила 15 дней.

«Наша задача состояла в том, чтобы доказать, что при использовании этого растительного препарата пациент выздоровеет быстрее, чем в случае, если не будет его принимать», – уточнил докладчик. Результаты оценивались по шкале выраженности симптомов MSS (Major Symptom Score), где определяли выраженность выделений из носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головную и лицевую боль. Результаты оценивали на 15-й день лечения (пятый визит пациента к врачу). Показатели по шкале на момент пятого визита продемонстрировали 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 MSS на 15-й день лечения ($p = 0,0262$).

«Результаты исследования продемонстрировали хорошую эффективность препарата Синупрет – у больных риносинуситом при применении активного препарата выздоровление наступало на 3,8 дня раньше по сравнению с плацебо. Хочется еще раз отметить, что EPOS признает комплексные растительные препараты в качестве эффективного средства лечения острого синусита», – констатировал профессор Ф. Геверт, завершая выступление.

Целесообразность применения муколитической терапии в ринохирургии

Профессор В.С. КОЗЛОВ (кафедра оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, д.м.н., заслуженный врач РФ) привел данные, согласно которым хронический риносинусит является одним из наиболее распространенных диагнозов в практике ЛОР-врача, больные с данной патологией составляют порядка 45% от всех госпитализированных пациентов. Одной из актуальных проблем современной оториноларингологии остаются воспалительные заболевания верхнечелюстных пазух (ВЧП). При лечении хронических ВЧП применяются операции по методу Колдуэлла – Люка. Данная операция позволяет хорошо визуализировать верхнечелюстную пазуху, тщательно убрать патологически измененную слизистую оболочку из пазухи, но она имеет и негативные последствия. Операции, выполненные с применением эндоназальной эндоскопической техники, тоже не всегда приводят к купированию воспалительного процесса в пазухе. В связи с этим в клинике было проведено исследование по изучению эффективности эндоназального эндоскопического вмешательства и эндоскопической операции на верхнечелюстных пазухах через мини-доступ. В ис-



Профессор В.С. Козлов

следовании приняли участие 305 пациентов в возрасте от 15 до 62 лет, из которых были сформированы основная ($n = 101$) и контрольная ($n = 204$) группы. Основная группа была представлена 4 подгруппами: первую подгруппу составили 37 пациентов с полипозным синуситом, вторую – 37 пациентов с кистами верхнечелюстных пазух, третью – 16 пациентов с мицетомами ВЧП (грибковыми синуситами), четвертую подгруппу – 9 пациентов с хроническим гнойным синуситом. Методы исследования включали анамнез, эндоскопию

³ Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9459. P. 579–587.

оториноларингология



оториноларингология

полости носа и носоглотки, узкоспектральную эндоскопию (NBI) полости носа и верхнечелюстной пазухи, мультиспиральную компьютерную томографию, виртуальную эндоскопию, риноманометрию, сахариновый тест и статистику. Пациентам контрольной группы было выполнено эндоназальное микроэндоскопическое вмешательство на ВЧП через средний носовой ход, а пациентам основной группы – эндоскопическая операция на ВЧП через мини-доступ в передней стенке по разработанной методике, позволяющей под эндоскопическим контролем выполнять манипуляции внутри пазухи. По итогам обследования были выявлены неудовлетворительные результаты у 5 пациентов в основной группе и у 8 пациентов в контрольной группе. Эффективность хирургического лечения после эндоскопической операции на верхнечелюстных пазухах через мини-доступ составила 91,33%, эффективность хирургического лечения у пациентов в контрольной группе была равна 90,47%. Таким образом, достоверной разницы между эффективностью методик получено не было ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод о высокой эффективности обеих методик. Эндоскопическая хирургия ВЧП через мини-доступ является оптимальным методом выбора в тех случаях, когда использование эндоназального эндоскопического подхода нецелесообразно и сопряжено с техническими трудностями (изолированные кисты ВЧП, грибковые синуситы, клинически «узкий нос» и т.д.). Несмотря на минимальный объем, все эти вмешательства сопровождаются значительными повреждениями слизистой оболочки пазух и полости носа, что тре-

бует проведения противовоспалительной и муколитической терапии в послеоперационном периоде. Терапия должна быть как местная, так и общая, целями которой являются купирование воспалительной реакции, восстановление функций слизистой оболочки, предупреждение развития инфекции, позитивное воздействие на иммунную систему.

По словам профессора В.С. Козлова, единственным препаратом растительного происхождения, который обладает истинно эффективным сочетанием противовоспалительного, муколитического и иммунотропного действия, является Синупрет. Синупрет снижает вязкость секрета слизистой носа, околоносовых пазух за счет стимуляции работы секреторных клеток слизистой оболочки, оказывая секретолитический эффект. Благодаря противовоспалительному эффекту он способен уменьшать выраженность отека слизистой оболочки носа. Синупрет обладает противовирусной активностью, предотвращая размножение вируса гриппа А, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса. Он также обладает иммуномодулирующим эффектом, усиливает действие антибиотиков.

«Синупрет улучшает результат лечения синусита антибиотиками в 1,5 раза. В реальной клинической практике пациентам с хроническим гнойным синуситом после всех операций мы назначаем Синупрет по 1 таблетке 3 раза в день в течение двух месяцев, и наш опыт показал отсутствие побочных эффектов при столь длительном применении препарата», – уточнил в заключение профессор В.С. Козлов.

Синусит, обоняние и фитотерапия

Согласно зарубежным данным, распространенность функциональной anosмии, или отсутствия обоняния, в популяции составляет 5%. По словам Д.М. САВВАТЕЕВОЙ (кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», к.м.н.), 25% всех пациентов из этой группы старше 50 лет, у большинства из них имеются сопутствующие жалобы на снижение и потерю вкуса⁴. Основными причинами обонятельных расстройств являются черепно-мозговые травмы, вирусные инфекции, заболевания полости носа и околоносовых пазух, расстройства обоняния, ассоциированные с неврологическими заболеваниями⁵. Более 80% больных острым синуситом при опросе предъявляют жалобы на расстройство обоняния. У таких пациентов чаще всего преобладает кондуктивный компонент, что проявляется в повышении порога обонятельной чувствительности. Обычно обоняние восстанавливается в среднем в течение 2 недель от начала заболевания⁶.



К.м.н. Д.М. Савватеева

Дизосмия при остром синусите носит временный характер и в 60–80% не сопровождается деструкцией обонятельного эпителия, поэтому она считается периферическим расстройством обоняния. Дизосмия связана только с отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией

⁴ Gudziol H., Hummel T. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants // Acta Otolaryngol. 2007. Vol. 127. № 6. P. 658–661.

⁵ Hummel T., Landis B.N., Hüttenbrink K.B. Dysfunction of the chemical senses smell and taste // Laryngorhinootologie. 2011. Vol. 90. Suppl. 1. P. S44–S55.



Сателлитный симпозиум компании «Бионорика» «Современные подходы к терапии риносинуситов»

слизи, что закрывает просвет обонятельной щели, которая в норме достаточно узкая. Такие центральные расстройства обоняния, как паросмия и фантосмия, когда пациент путает запахи или чувствует запах, которого в настоящий момент нет в окружающей среде, при отсутствии объективных изменений в пазухах чаще всего являются симптомами неврологического заболевания. Они могут возникать у пациентов на ранних стадиях болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Докладчик ознакомил участников симпозиума с данными исследования, которое было посвящено оценке распространенности нарушения обоняния у пациентов с острым риносинуситом (ОРС) легкой и средней степени тяжести, а также изучению влияния препарата Синупрет на скорость восстановления нарушенной функции обоняния при этом заболевании. В исследовании было включено 40 больных ОРС, которые были разделены на 2 одинаковые по численности группы – основную и контрольную. Всем пациентам назначалось промывание полости носа изотоническим раствором морской воды в течение 14 дней и терапия сосудосуживающим препаратом в течение 7 дней. Пациенты из основной группы дополнительно принимали препарат Синупрет по 2 драже 3 раза в день в течение двух недель. Участникам исследования измеряли функцию обоняния при помощи Sniffin' sticks test (SST) перед началом лечения, на 7-й и 14-й день от начала лечения. Этот тест позволяет измерить порог обоняния, различие и идентификацию запахов, общий индекс обоняния. При опросе 84,2% пациентов предъявили жалобы на снижение обоняния. По результатам теста расстройство обоняния было выявлено у 72,4% больных, из них у 55,2% – по кондуктивному типу, у 17,2% – по смешанному типу. «При сравнении двух групп было выявлено, что в основной группе пациентов, принимавших Синупрет, по-

рог обоняния возвращался к норме статистически значимо быстрее, чем в контрольной группе. Достоверное различие между группами сохранялось и к 14-му дню от начала лечения. Что касается различия и идентификации запахов, то в основной группе они тоже быстрее приходили в норму, чем в контрольной группе, но это различие не достигало статистической достоверности. Другие основные симптомы острого риносинусита, такие как заложенность носа, выделения из носа и головная боль, достоверно быстрее регрессировали в основной группе», – пояснила Д.М. Савватеева. Результаты исследования показали, что распространенность обонятельных нарушений у пациентов с ОРС составляет более 70%, а добавление фитопрепарата Синупрет к стандартной терапии ОРС легкой и средней степени тяжести способствует скорейшему регрессу обонятельных расстройств. При хроническом риносинусите 14–60% всех пациентов имеют обонятельную дисфункцию, а у пациентов с полипозным риносинуситом дизосмия отмечается в 100% случаев⁷. При хроническом риносинусите происходит ремоделирование верхних дыхательных путей, в том числе и в области обонятельной щели, что может приводить к безвозвратному снижению или полной потере обонятельной функции. При полипозном синусите после многочисленных удалений полипов в верхних отделах полости носа формируется рубцовая ткань, которая препятствует доступу обоняемых веществ к щели, поэтому таким пациентам очень трудно восстановить обонятельную функцию, и с этой целью назначаются системные кортикостероиды. При хроническом риносинусите применяется фитотерапия (Синупрет), что позволяет повысить эффективность антибиотикотерапии, снизить риск развития рецидива заболевания и уменьшить число дней нетрудоспособности.

Эффективность муколитической терапии в комплексном лечении риносинуситов у детей в условиях стационара

Профессор Ю.Л. СОЛДАТСКИЙ (кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Детская городская клиническая больница Святого Владимира, д.м.н.) сфокусировал свое выступление на доказательстве эффективности лечения детей с острыми бактериальными синуситами различными формами препарата Синупрет, опираясь на данные собственного клинического исследования. «Так как наша клиника располагается на базе городской детской больницы, у нас появилась возможность провести ретроспективное



Профессор Ю.Л. Солдатский

⁶ Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом // Российская ринология. 2010. № 2. С. 8–11.

⁷ Савватеева Д.М., Кочетков П.А., Лопатин А.С. Влияние хирургического и медикаментозного лечения на состояние обонятельной функции у пациентов с полипозным риносинуситом // Вестник оториноларингологии. 2012. № 2.

оториноларингология



Применение мукоактивной терапии в комплексном лечении острого бактериального синусита ускоряет сроки клинического выздоровления. По итогам ретроспективного исследования эффективности лечения детей с бактериальными синуситами был сделан вывод о целесообразности включения секретолитической терапии при помощи препарата Синупрет в стандарт лечения острого синусита у детей.

исследование по эффективности лечения детей с бактериальными синуситами», – уточнил он. В исследование было включено 158 детей в возрасте от 4 до 16 лет – 74 мальчика и 84 девочки. В основную группу вошли 75 детей, госпитализированных в клинику в период с мая по октябрь 2009 г., контрольную группу составили 83 ребенка, поступивших в клинику в период с мая по октябрь 2008 г. По возрасту, полу и клиническим диагнозам обе группы были сопоставимы между собой. В большинстве случаев у больных в основной и контрольной группах диагностировали двусторонний гайморит, у большинства детей имели место аденоиды небольших и средних размеров. Всем больным проводилась антибиотикотерапия, физиотерапия, по показаниям – пункция верхнечелюстной пазухи и/или перемещение жидкостей по Проетцу. Пациентам основной группы допол-

Заключение

Подводя итоги, председатель симпозиума профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. А.С. ЛОПАТИН подчеркнул, что фитотерапия занимает свою нишу в алгоритмах ведения больных синуситами, что находит подтверждение в последних рекомендациях EPOS, где для лечения острого риносинусита показано применение препаратов растительного происхождения. Растительный секретолитик Синупрет, выпускаемый компанией «Бионорика», обладает секретолитическим, противовоспалительным, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами. Согласно представленным на симпозиуме результатам клинических исследований, включение препарата Синупрет в комплекс традиционного лечения острого и хронического риносинусита достоверно повышает эффективность лечения, сокращает его длительность и снижает риск развития рецидива заболевания.

нительно назначался препарат Синупрет: детям до 7 лет – капли для приема внутрь, детям старше 7 лет – драже.

«При оценке результатов лечения мы обнаружили, что необходимое для излечения число пункций верхнечелюстных пазух в основной группе, где дополнительно применялся Синупрет, было достоверно ниже, чем в контрольной группе, как и количество промываний. В целом достоверно ниже было и суммарное число процедур. Сократилось время пребывания в стационаре детей, принимающих препарат Синупрет, – длительность пребывания пациентов основной группы была меньше на сутки по сравнению с контрольной. Аллергических реакций на фоне использования препарата Синупрет зарегистрировано не было», – констатировал профессор Ю.Л. Солдатский.

Сравнительный анализ эффективности различных лекарственных форм препарата Синупрет у пациентов основной группы не показал статистически значимых различий – эффективность двух форм препарата (капли и драже) была сопоставима. На основании результатов исследования были сделаны следующие выводы:

1. Применение мукоактивной терапии в комплексном лечении острого бактериального синусита статистически достоверно уменьшает количество процедур, необходимых для эвакуации гнойного отделяемого, и ускоряет сроки клинического выздоровления.
2. Эффективность лечения не зависит от формы препарата Синупрет (драже или капли внутрь).
3. Целесообразно рассмотреть вопрос о включении секретолитической терапии при помощи препарата Синупрет в стандарт лечения острого синусита у детей.



Профессор А.С. Лопатин

XI Конгресс педиатров-инфекционистов России

«ПЕДИАТРИЯ И ИНФЕКЦИИ»

5—7 декабря 2012 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, корпус 2

Основные научные направления Конгресса:

1. Инфекции и болезни органов дыхания. Проблема кори в России и мире.
2. Инфекционные заболевания печени и желудочно-кишечного тракта.
3. Клинические маски паразитарных заболеваний.
4. Оппортунистические инфекции: особенности диагностики и фармакотерапия.
5. TORCH-инфекции.
6. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика.
7. Пневмококковая инфекция и вакцинальные программы.
8. Ротавирусные гастроэнтериты. Первые шаги на пути массовой вакцинопрофилактики.
9. Лечебное питание детей с кишечными инфекциями. Пробиотики.
10. Герпесвирусная инфекция: от теории к практике.
11. Природно-очаговые инфекции у детей.
12. РС-инфекция: профилактика и лечение.
13. Часто болеющие дети. Специфическая и неспецифическая профилактика.

Регистрационный взнос в размере 900,00 (Девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на **расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов** Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва, ИНН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2012 года. Тезисы должны быть высланы в адрес Кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ по почте или e-mail (факт отправки подтвердить по почте или тел. (499)148-23-29, (499)148-96-02). Работы, присланные по факсу, приниматься не будут.

Правила оформления тезисов: редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов: Для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов (900 руб.). Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Кафедры детских инфекций РНИМУ (см. адрес кафедры) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: в рамках Конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Ким Нелли Юрьевне, (499)148-23-29, (499)148-96-02. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организационный комитет:

Тел./факс: (499) 148-23-29

(499) 148-96-02 Россина Анна Львовна, Ким Нелли Юрьевна

(499) 236-01-55 Шамшева Ольга Васильевна, Ртищев Алексей Юрьевич

E-mail: chinf-tezis@mail.ru

Адрес кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ:

121309 Москва, ул. Большая Филевская, 11/2,

ДГНБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, (филиал)



Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы

НПФ «Материа Медика Холдинг» на протяжении 10 лет производит широко применяемые в клинической практике препараты для профилактики и лечения всех видов гриппа и простуды Анаферон и Анаферон детский. В 2011 г. компания разработала и выпустила новый противовирусный препарат – Эргоферон. Эргоферон обладает усиленной противовирусной активностью за счет синергидного влияния на систему интерферонов и систему антиген-презентации (CD4+), а также комплексным противовоспалительным, антигистаминным действием, что обуславливает универсальность препарата в терапии широкого спектра вирусных инфекций. Результаты клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность и хорошую переносимость Эргоферона у больных ОРВИ и гриппом, в том числе у пациентов с сопутствующей хронической патологией органов дыхания, были представлены в ходе симпозиума, прошедшего в рамках XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».



К.м.н.
Н.П. Княжеская

Перспективные алгоритмы лечения ОРВИ и гриппа у пациентов с хроническими болезнями органов дыхания

Современные рекомендации терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа предполагают раннее назначение

этиотропных (противовирусных), симптоматических (жаропонижающих, сосудосуживающих, отхаркивающих, антигистаминных) и общеукрепляющих (витамины, микроэлементы, эубиотики и т.д.) препаратов. Как отметила к.м.н., доцент кафедры пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, именно раннее назначение противовирусной терапии обуславливает положительный прогноз течения ОРВИ. К сожалению, несмотря на это, у лиц с ослабленной иммунологической реактивностью велика

вероятность развития осложненных и неблагоприятных исходов вирусной инфекции. Так, ОРВИ является наиболее частой причиной обострения хронических заболеваний легких, в том числе бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В этой связи актуальным становится применение противовирусных препаратов комплексного действия, обладающих противовоспалительным и антигистаминным эффектом. Данным требованиям отвечает новый противовирусный препарат Эргоферон, характеризующийся широким спектром активности



Сателлитный симпозиум НПФ «Материя Медика Холдинг»

и комбинированным воздействием на различные проявления ОРВИ. Механизм действия Эргоферона связан с фармакологическими мишенями его компонентов. Так, Эргоферон реализует свои эффекты через CD4-клеточный рецептор, который находится на Т-хелперных лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, моноцитах и других клетках системы антиген-презентации, систему интерферонов (ИФН-гамма и ИФН-альфа) и медиатор воспаления – гистамин, а также рецепторы к ИФН-гамма и гистамину.

Прием Эргоферона активирует продукцию и реализацию защитного противовирусного действия ИФН-гамма и ИФН-альфа, способствует сбалансированной функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, Th1- и Th2-лимфоцитов. Благодаря синергидному взаимодействию антител к ИФН-гамма и CD4 формируется адекватный противовирусный ответ.

Эргоферон также модифицирует гистамин-зависимую активацию H₁-гистаминовых рецепторов, вследствие чего гладкая мускулатура бронхов расслабляется, уменьшается проницаемость микрососудов. В результате сокращается выраженность и длительность отека слизистой оболочки носа, ринореи, кашля и чихания, что особенно важно для пациентов, склонных к аллергическим проявлениям. Противоотечный и противоаллергический эффекты препарата являются важным преимуществом Эргоферона перед другими противовирусными препаратами.

Таким образом, состав препарата Эргоферон, обуславливающий его противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное действие, позволяет широко использовать препарат в качестве универсального противовирусного средства независимо от этиологии вирусной инфекции.

Н.П. Княжеская поделилась собственным опытом успеш-



ного применения препарата Эргоферон у больных с ОРВИ, находящихся в стационаре по поводу обострения заболеваний легких. На базе аллергологического отделения ГКБ № 57 г. Москвы в ноябре 2011 г. – марте 2012 г. было проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности Эргоферона в параллельных группах. В исследование было включено 66 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст пациентов составил $43,2 \pm 8,2$ года), госпитализированных по поводу обострения хронических заболеваний легких на фоне ОРВИ. У всех больных отмечалась повышенная температура тела ($\geq 37,5$ °C), признаки интоксикационного и катарального синдромов.

В основную группу были включены 34 человека (26 пациентов с БА и 8 пациентов с ХОБЛ), средний возраст составил $44,2 \pm 5,7$ года. В группу контроля вошли 32 пациента (22 пациента с БА и 10 пациентов с ХОБЛ), средний возраст составил $42,4 \pm 7,1$ года. Все больные получали базовую патогенетическую и симптоматическую терапию, кроме этого, пациенты основной группы принимали Эргоферон.

Н.П. Княжеская подчеркнула, что благодаря комбинированному воздействию на различные проявления ОРВИ прием Эргоферона пациентами основной группы позволил уже на 1–2-е сутки купировать основные катаральные симптомы и проявления общей интоксикации, нормализовать температуру тела. В подавляющем большинстве случаев (78%) назначение антибактериальных препаратов не потребовалось. Аллергических реакций и других побочных эффектов при приеме Эргоферона не наблюдалось.

Таким образом, в ходе клинического исследования Эргоферон продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность у больных аллергологического профиля, что обуславливает его применение в профилактике и терапии ОРВИ у пациентов с патологией нижних дыхательных путей.

Входящие в состав Эргоферона антитела к ИФН-гамма, CD4 и гистамину обуславливают его противовирусные, противовоспалительные, антигистаминные эффекты.



Профессор
Е.П. Селькова

Эффективность Эргоферона проявлялась начиная с 1-х суток лечения (преобладание пациентов с нормализацией температуры тела в группе активного препарата к вечеру первого дня).

Главные закономерности эпидемического процесса при гриппе обозначила д.м.н., профессор ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора Е.П. СЕЛЬКОВА. К ним относятся уникальная изменчивость антигенных свойств вирусов гриппа, возникновение пандемий, высокая заболеваемость ОРВИ в течение всего эпидемического цикла, одновременная циркуляция в человеческой популяции ассоциаций респираторных вирусов или нескольких штаммов вирусов гриппа, микст-инфекции. Так, у больных ОРВИ нередко наблюдается смешанная этиология заболевания: сочетание аденовирусов с респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирус), энтеровирусов с вирусами гриппа А, парагриппа и РС-вирусами, а также ассоциации аденовирусов, вируса гриппа В и *M. pneumoniae*. Быстро развивающаяся резистентность возбудителей инфек-

Новые технологии в лечении ОРВИ. Результаты многоцентрового клинического исследования

ционных заболеваний к препаратам и специфичность действия большинства противовирусных средств обуславливают необходимость смены препаратов в профилактике и терапии либо последовательное применение препаратов, влияющих на разные стадии размножения вирусов и заболевания и тем самым повышающих резистентность организма к инфекциям.

Вследствие системного воспалительного ответа организма на внедрение вирусов гриппа, сопровождающегося гиперпродукцией цитокинов, простагландинов и гистамина, развиваются выраженные нарушения функций многих органов и систем организма. Именно поэтому терапия больных с гриппом только этиотропными препаратами недостаточна. Это обуславливает необходимость раннего применения противовоспалительных препаратов или комбинированных лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием, таких как, например, Эргоферон.

Как отметила профессор Е.П. Селькова, входящие в состав Эргоферона компоненты – антитела к ИФН-гамма, CD4 и гистамину – обеспечивают противовирусные, противовоспалительные и антигистаминные эффекты препарата. Действующие вещества Эргоферона представлены в сверхмалых дозах, что обеспечивает хорошую переносимость и высокие показатели безопасности препарата. Фактически Эргоферон не имеет значимых противопоказаний и сочетается со всеми симптоматическими и антибактериальными препаратами, которые применяются в лечении гриппа и ОРВИ.

Экспериментально доказанные эффективность и безопасность Эргоферона при гриппе и ОРВИ были подтверждены в ходе мно-

гоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах у взрослых пациентов. Данное клиническое исследование проводилось в 7 медицинских центрах России. В исследование включались пациенты (возраст от 18 до 60 лет), обратившиеся к врачу в течение 48 часов с момента появления первых симптомов ОРВИ (температура тела >37,8 °С, проявления катарального синдрома – кашель, ринит, боль в горле – и синдрома интоксикации – озноб/потливость, недомогание, слабость, головная боль). После включения в клиническое исследование пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы. Эргоферон/плацебо назначали по схеме: в первые сутки лечения – 8 таблеток (в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут, затем, до конца первых суток, еще 3 раза по 1 таблетке через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки препарат принимали по 1 таблетке 3 раза в день. У пациентов с длительностью течения ОРВИ не более 48 часов эффективность Эргоферона проявлялась уже начиная с первых суток лечения, о чем свидетельствует преобладание пациентов с нормальной температурой тела в основной группе к вечеру первого дня. В подвыборке пациентов с длительностью проявлений заболевания не более 24 часов превосходство Эргоферона в эффективности перед плацебо было выражено еще значительно. Анализ результатов исследования по вторичным критериям подтвердил эффективность препарата, что выражалось в более низкой частоте приема жаропонижающих средств в течение 1–5 суток от начала терапии.

При оценке выраженности изучаемых клинических проявлений



Сателлитный симпозиум НПФ «Материя Медика Холдинг»

в баллах на 1, 3 и 7-й дни заболевания выявлено превосходство Эргоферона по влиянию на симптомы интоксикации и катаральные проявления ОРВИ. Например, на третий день заболевания такие симптомы, как слабость ($2,0 \pm 0,53$), нарушение сна ($0,5 \pm 0,03$), заложенность носа ($1,7 \pm 0,99$), выделения из носа ($1,5 \pm 0,09$) и кашель ($1,2 \pm 0,6$), были менее выраженными, чем при использовании плацебо ($2,3 \pm 0,63$; $1,7 \pm 0,72$; $2,0 \pm 1,02$; $2,2 \pm 0,9$ и $2,5 \pm 0,7$ соответственно).

В ходе исследования была показана безопасность применения Эргоферона у пациентов с ОРВИ по лечебной схеме в течение пяти дней. В группе Эргоферона не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с исследуемой терапией. Эргоферон не оказывал отрицательного

влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи; не было получено данных о взаимодействии Эргоферона с другими препаратами, применяемыми пациентами в ходе исследования в качестве сопутствующей терапии.

Таким образом, можно утверждать, что Эргоферон – эффективный и безопасный препарат для лечения ОРВИ. Прием Эргоферона у пациентов с давностью заболевания не более двух суток значительно быстрее приводит к нормализации повышенной температуры тела по сравнению с плацеботерапией. Лечение Эргофероном, начатое в течение 24 часов от момента появления первых симптомов ОРВИ, еще более выраженно сокращает длительность лихорадки. В течение пяти дней использо-

вания Эргоферона уменьшается применение жаропонижающих препаратов с целью облегчения выраженности симптомов ОРВИ начиная с первого дня лечения. Купирование основных катаральных симптомов ОРВИ и проявлений общей интоксикации на фоне приема Эргоферона происходит в более короткие сроки и у большего процента больных в группе лечения, чем в группе использования плацебо.

В заключение профессор Е.П. Селькова еще раз подчеркнула, что три компонента Эргоферона (антитела к ИФН-гамма, CD4 и гистамину) обеспечивают эффективную противовирусную защиту, которая обуславливает уменьшение длительности лихорадочного периода и более быстрое купирование основных клинических проявлений ОРВИ.

Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых

В клинике инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» (УГМА) Минздравсоцразвития России (г. Екатеринбург) также было проведено исследование клинической эффективности и безопасности Эргоферона у взрослых больных с гриппом и ОРВИ. Кроме того, было оценено влияние Эргоферона на состояние клеточного, гуморального и медиаторного баланса в процессе лечения. Результаты оценки эффективности и переносимости Эргоферона представил к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УГМА В.К. ВЕРЕВЩИКОВ.

В исследование были включены больные гриппом и ОРВИ с подтвержденным диагнозом в возрасте старше 18 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 50 человек: группу лечения (Эргоферон) и контрольную группу. Критериями включения являлись

симптомы катарального (кашель, боль в горле, ринит) и интоксикационного (миалгия, слабость, головная боль, озноб/потливость) синдромов, лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$. Важным фактором была возможность начала терапии в течение 48 часов с момента появления первых симптомов болезни.

В ходе исследования было показано, что у пациентов, принимавших Эргоферон, почти в 1,5 раза быстрее купировались симптомы общей интоксикации (слабость, головная боль, снижение аппетита и др.) (рис. 1). В 2 раза быстрее наступало улучшение проявлений катарального синдрома (заложенность носа, кашель, боль в горле) (рис. 2). В целом продолжительность симптомов интоксикации под влиянием приема Эргоферона сокращалась в среднем на 3,2 суток, а длительность катаральных симптомов – на 2,7 суток. В исследовании также была продемонстрирована способность Эрго-



К.м.н.
В.К. Веревищikov

Эргоферон стимулирует образование эндогенных интерферонов альфа и гамма, а также способствует нормализации состава субпопуляций Т-лимфоцитов и уровня гистамина.

ферона предотвращать развитие лимфоцитопенического синдрома на фоне гриппа/ОРВИ и восстанавливать нормальные уровни

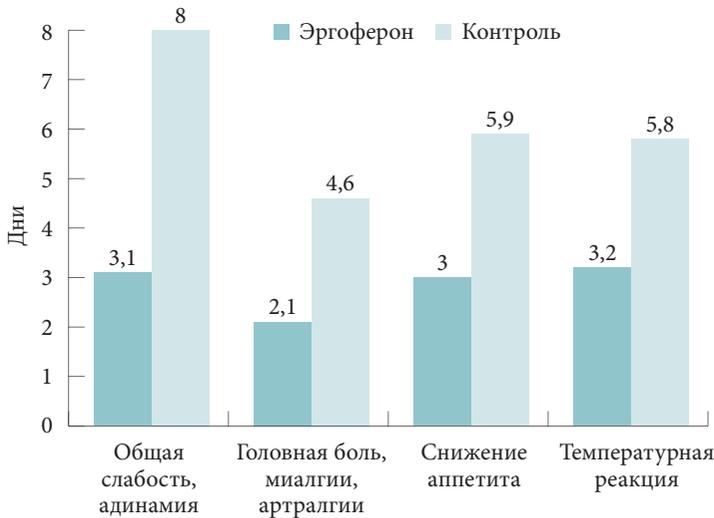


Рис. 1. Продолжительность клинических проявлений синдрома общей интоксикации на фоне приема Эргоферона (n = 50) и плацебо (n = 50)

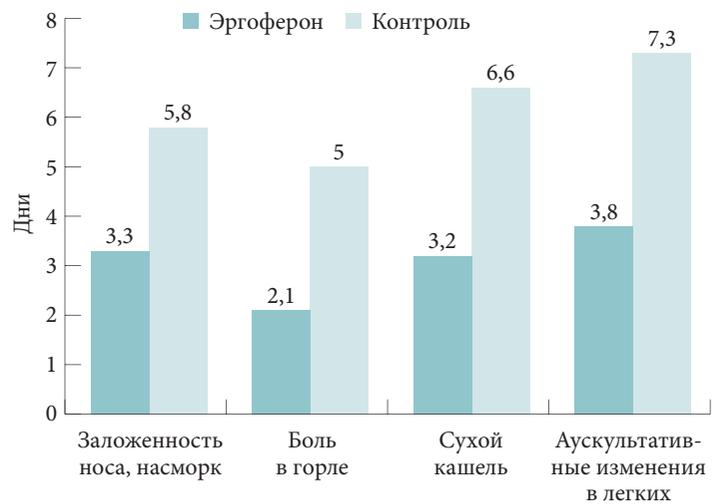


Рис. 2. Продолжительность клинических проявлений катарального синдрома на фоне приема Эргоферона (n = 50) и плацебо (n = 50)

CD4-лимфоцитов и NK-клеток, что говорит о снижении вероятности развития вторичных бактериальных осложнений.

Наконец, очень важным фактом, как отметил В.К. Веревищев, явилась способность Эргоферона в короткие сроки нормализовать уровень гистамина крови, избыточная концентрация которого отмечалась в разгар инфекционно-воспалительного процесса. Между тем у пациентов контрольной группы только к исходу заболевания уровень гистамина вернулся к верхней границе нормы. В ходе исследования была также отслежена динамика продукции

цитокинов при применении Эргоферона. В исходе заболевания у пациентов, которые не принимали Эргоферон, наблюдалось истощение продукции клетками интерферонов (ИНФ-альфа и ИНФ-гамма). В основной группе применение Эргоферона обеспечивало сбалансированное функциональное состояние системы интерферонов, что проявлялось в способности клеток к продукции интерферонов на более высоком уровне по сравнению с контролем. Нежелательных явлений и осложнений в основной группе в ходе исследования зарегистрировано не было. В контрольной группе

осложнения со стороны респираторного тракта или ЛОР-органов были отмечены у 20% пациентов. В заключение В.К. Веревищев отметил, что Эргоферон – универсальный препарат для лечения ОРВИ и гриппа, поскольку стимулирует образование эндогенных ИНФ-альфа и ИНФ-гамма, а также способствует нормализации состава субпопуляций Т-лимфоцитов и уровня гистамина. Это позволяет уменьшить продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ, а также предупреждать развитие типичных осложнений и обострений фоновых хронических соматических заболеваний.



Профессор
А.В. Мордык

Профилактика и лечение ОРВИ у больных с различными формами туберкулеза, находящихся в условиях длительного стационарного лечения

Среди пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений на фоне гриппа и других ОРВИ, особое внимание следует уделять больным различными формами туберкулеза. Д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омская государственная меди-

цинская академия» Минздравсоцразвития России (ОГМА) А.В. МОРДЫК подчеркнула, что профилактика и лечение ОРВИ в противотуберкулезных стационарах остаются актуальным вопросом, поскольку больные имеют низкую резистентность в отношении респираторных вирусов, а высокий уровень



Сателлитный симпозиум НПФ «Материя Медика Холдинг»

внутрибольничной заболеваемости снижает эффективность терапии и увеличивает сроки пребывания в стационаре. За последнее время во фтизиатрии накоплен значительный успешный опыт применения противовирусного препарата Анаферон/Анаферон детский.

Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Анаферона для профилактики ОРВИ у больных инфильтративным туберкулезом легких в возрасте старше 18 лет была проведена на базе кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ОГМА в период с октября 2010 г. по февраль 2011 г. В основную группу (средний возраст пациентов составил $35,2 \pm 3,6$ лет) и в группу сравнения ($34,4 \pm 3,8$ лет) были включены по 30 человек.

В группе пациентов, получавших Анаферон, ОРВИ перенесли 43,3% пациентов (в группе сравнения – 76,7% больных), количество эпизодов ОРВИ составило не более 1 на пациента (в группе контроля – в среднем 2 эпизода). В основной группе средняя продолжительность эпизода заболевания составила $3,1 \pm 0,5$ суток (в группе контроля – $6,4 \pm 1,3$, $p = 0,023$). Группы были также обследованы иммунологически до и в процессе применения Анаферона. На фоне приема Анаферона зарегистрировано увеличение общей популяции Т-лимфоцитов, преимущественно за счет Т-хелперов; достоверно, по сравнению с исходными показателями, возросла фагоцитарная активность лейкоцитов, увеличился уровень ИФН-гамма индуцированного ($p < 0,05$). Уникальная способность Анаферона восстанавливать чувствительность рецепторов к ИФН-гамма позволяет предполагать положительное влияние препарата на течение самой туберкулезной инфекции. Так, у пациентов основной группы эффективность химиотерапии туберкулеза была выше, чем в группе контроля (рис. 3).

Схожие результаты продемонстрировал Анаферон детский в исследовании, которое проводилось на базе детского противотуберкулезного стационара. Исследование проходило в два этапа (декабрь 2010 г. – март 2011 г. и декабрь 2011 г. – март 2012 г.). Всего оно охватило 145 детей в возрасте от 2 до 15 лет; Анаферон детский был назначен 84 больным, 61 пациент составил группу сравнения.

Все дети получали лечение в соответствии со стандартными режимами химиотерапии туберкулеза, патогенетическую (дезинтоксикационную, десенсибилизирующую терапию, витамины, гепатопротекторы) и симптоматическую терапию. В основных группах дети получали также по 1 таблетке Анаферона в день курсом 90 дней, при развитии ОРВИ переходили на лечебную схему: первые сутки – 1 таблетка каждые 30 минут 5 раз, затем еще по 1 таблетке 3 раза до конца дня, начиная со вторых суток – 1 таблетка 3 раза в день до выздоровления. Эффективность профилактических мероприятий

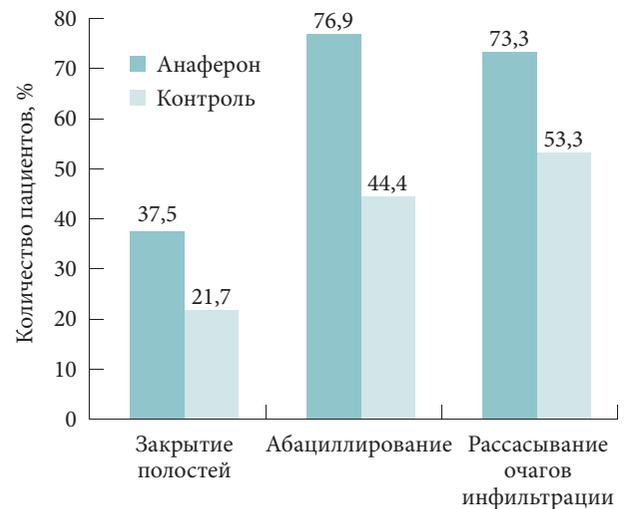
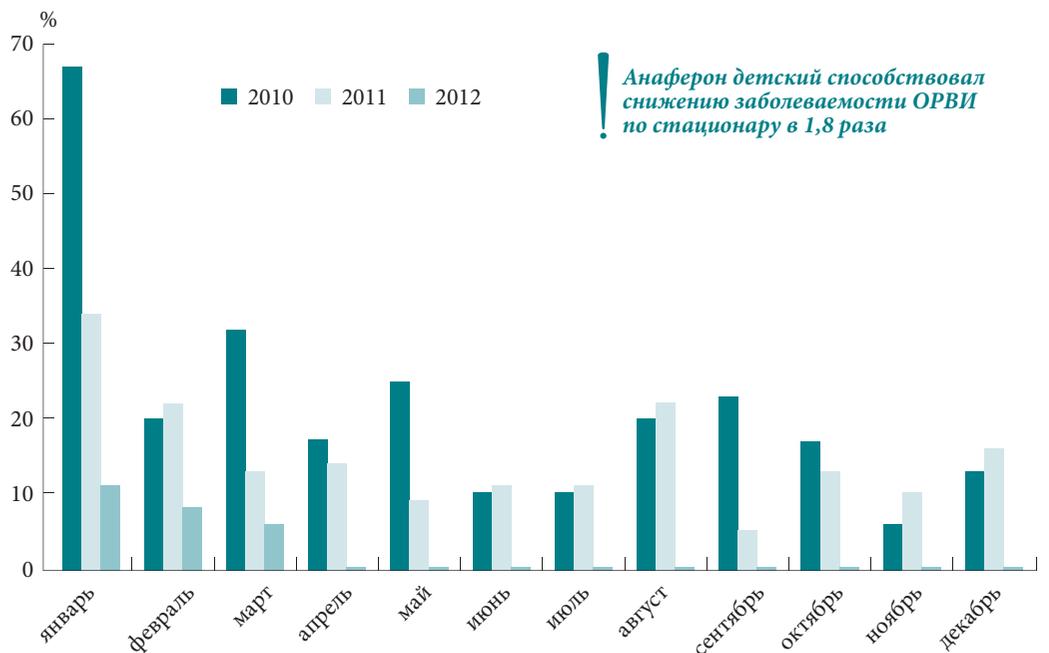


Рис. 3. Эффективность лечения в группах сравнения через 6 месяцев химиотерапии

Включение Анаферона детского в комплексную терапию детей, больных туберкулезом легких, способствует снижению в стационаре уровня заболеваемости и тяжести течения ОРВИ.



Анаферон детский способствовал снижению заболеваемости ОРВИ по стационару в 1,8 раза

Рис. 4. Заболеваемость ОРВИ в детском стационаре в 2010–2012 гг.



Таблица. Анализ уровня заболеваемости ОРВИ в основной и контрольной группах в период 2010–2012 гг.

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	1-й этап	2-й этап	1-й этап	2-й этап
Количество эпизодов ОРВИ на 1 ребенка за период наблюдения, эпизоды	0,8 ± 0,1	0,7	0,9 ± 0,2	2,5
Средняя продолжительность 1 эпизода, дни	7,2 ± 1,0	5,5 ± 0,3	10,7 ± 1,3	6,4 ± 0,7
Доля детей без ОРВИ, %	31,3	38,1	25,0	15,9
Доля детей с повторными эпизодами ОРВИ, %	6,3	0	16,6	100

в детском стационаре представлена на рисунке 4.

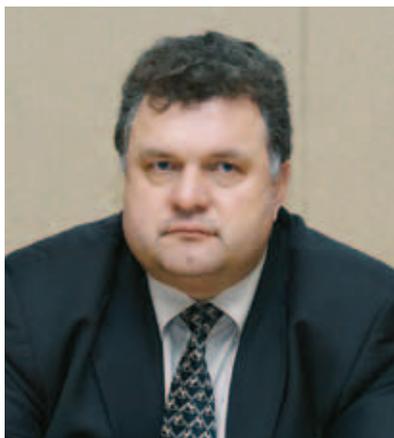
Анализ заболеваемости в стационаре в 2011 г. показал, что профилактическое назначение Анаферона детского способствовало не только снижению заболеваемости ОРВИ у детей, получавших препарат (в 1,5 раза), но и по стационару в целом (в 1,8 раза). В 2012 г. уровень заболеваемости по стационару снизился еще в 1,7 раза. Профессор А.В. Мордык предположила, что благодаря неспецифической профилактике в стационаре была сформирована группа детей, резистентных к циркулирующим вирусам, что, в свою оче-

редь, снизило риск внутрибольничного инфицирования.

Кроме того, проведенный анализ тяжести течения возникших в стационаре ОРВИ показал, что у детей, получавших Анаферон детский, острый период заболевания был в 2–2,5 раза короче, чем у пациентов из группы сравнения. Профилактическое назначение Анаферона детского в 2,6 раза снизило количество повторных случаев ОРВИ (табл). Следует отметить, что Анаферон детский продемонстрировал высокую безопасность в течение всего периода проведения лечения: ни в одном случае не было

отмечено развития нежелательных реакций, все дети хорошо переносили препарат.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что включение в комплексную терапию детей, больных туберкулезом легких, Анаферона детского способствует снижению в стационаре уровня заболеваемости и тяжести течения ОРВИ. У взрослых пациентов профилактический курс Анафероном положительно сказался на результатах противотуберкулезного лечения, улучшив переносимость химиотерапии и показатели неспецифической и иммунологической реактивности.



Профессор
А.С. Белевский

Заключение

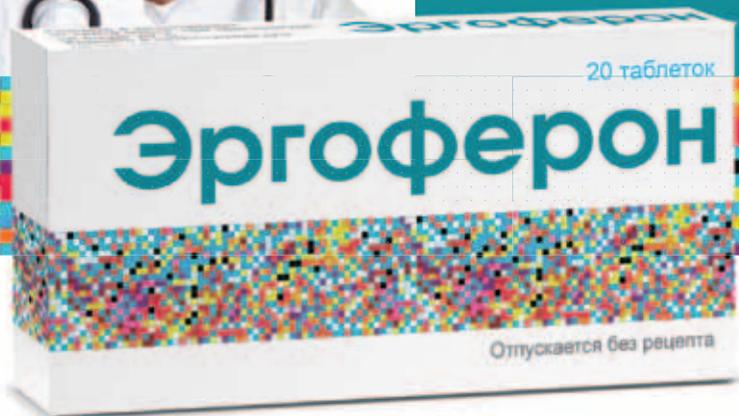
А.С. БЕЛЕВСКИЙ, который еще раз подчеркнул, что вирусные инфекции являются важной медико-социальной проблемой, особенно у больных с хронической респираторной патологией. Актуальность проблемы подтверждает большое количество заинтересованных слушателей, принявших участие в обсуждении вопросов эпидемиологии, иммунологии, особенностей клинических проявлений и эффективных подходов к лечению ОРВИ. Представленные на симпозиуме результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения в

профилактике и терапии ОРВИ и гриппа нового противовирусного препарата с комплексным противовоспалительным и антигистаминным действием Эргоферона и уже зарекомендовавшего себя Анаферона/Анаферона детского. Эти оригинальные отечественные препараты обеспечивают эффективную противовирусную защиту и формирование адекватного противовирусного клеточного ответа, что в сочетании с высоким уровнем безопасности обуславливает их важную роль в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ у пациентов различного терапевтического профиля. ☺



Обоснованный выбор для лечения ОРВИ и гриппа

информация для специалистов



Рег. № 007362/10
реклама

Эргоферон

Ваш личный антивирус

Новый препарат для лечения гриппа и ОРВИ обеспечивает три основных эффекта: противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный.



новый путь к здоровью

ООО «НПФ «Матери Медика Холдинг»

Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07



Литература

А.Ю. ОВЧИННИКОВ

Правда ли, что носовой платок – единственное действенное средство от аллергического насморка?

1. Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита // РМЖ. 2003. Т. 11. № 12. С. 718–728.
2. Балмасова И.П., Жестков А.В., Лебедин Ю.С. Ринология – взгляд с позиции иммунолога // Российская ринология. 2000. № 1. С. 33–36.
3. Ильина Н.И. Аллергический ринит // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 8. С. 338–344.
4. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // Материалы симпозиума на IV Конгрессе Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). М., 2001. 54 с.
5. Ревякина В.А. Бронхиальная астма и ее связь с аллергическим ринитом: подходы к терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2002. № 1. С. 3–6.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Пособие для врачей / Под ред. А.С. Лопатина. СПб.: ООО «РИА-АМИ», 2004. 48 с.
7. Лопатин А.С. Аллергический ринит: определение, классификация, дифференциальная диагностика // РМЖ. 2002. № 3. С. 100–103.
8. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. № 5. Suppl. P. S147–S334.
9. Blaiss M.S. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. 2000. Vol. 21. № 1. P. 7–13.
10. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2003. Vol. 67. Suppl. 1. P. S69–S76.
11. Луцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 251 с.

Н.М. НЕНАШЕВА

Эффективная защита слизистой носа у больных аллергическим ринитом

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
2. Ozdoganoglu T., Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma // Ther. Adv. Respir. Dis. 2012. Vol. 6. № 1. P. 11–23.
3. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. 2008. № 6. С. 3–14.
4. Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых // Российский аллергологический журнал. 2009. № 4. С. 12–17.
5. WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Bousquet J., Anto J.M., Demoly P. et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL–GA2LEN–ARIA position paper // Int. Arch. Allergy Immunol. 2012. Vol. 158. № 3. P. 216–231.
6. Bousquet J., Lund V.J., van Cauwenberge P. et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial // Allergy. 2003. Vol. 58. № 8. P. 733–741.

7. Allergies in America. A telephone survey conducted in 2500 adults with allergic rhinitis. Healthstar Communications, Inc., in partnership with Shulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. Allergies in America: A landmark survey on nasal allergy sufferers. Executive summary. Florham Park, NJ: Altana Pharma US, Inc., 2006.
8. Åberg N., Dahl Å., Benson M. A nasally applied cellulose powder in seasonal allergic rhinitis (SAR) in children and adolescents; reduction of symptoms and relation to pollen load // Pediatr. Allergy Immunol. 2011. Vol. 22. № 6. P. 594–599.
9. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 6. P. 1233–1244.
10. Diethart B., Emberlin J., Lewis R. Nasaleze cellulose powder delays house dust mite allergen (Der p1) diffusion in vitro // Natural Science. 2010. Vol. 2. № 2. P. 79–84.
11. Emberlin J.C., Lewis R.A. Efficacy of Nasaleze for use in hayfever via pollen provocation tests // Book of Abstracts EAACI, 2006. P. 370.
12. Josling P., Steadman S. Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis // Adv. Ther. 2003. Vol. 20. № 4. P. 213–219.
13. Emberlin J.C., Lewis R.A. A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 2. P. 275–285.
14. Emberlin J.C., Lewis R.A. A double-blind, placebo-controlled cross over trial of cellulose powder by nasal provocation with Der p1 and Der f1 // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 10. P. 2423–2431.
15. Захаржевская Т.В., Сидоренко И.В., Трескунов В.К., Караулов А.В. Возможности использования нового назального спрея Назаваль в лечении и профилактике аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2009. № 4. С. 82–86.
16. Генне Н.А., Снегоцкая М.Н., Конопелько О.Ю. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов у детей // Лечащий врач. 2010. № 1. С. 39–43.
17. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Микеладзе К.Р. и др. Лечебное и профилактическое действие назального спрея Назаваль у больных аллергическим ринитом. Обзор зарубежных и отечественных клинических исследований // Российский аллергологический журнал. 2011. № 3. P. 78–85.

Е.В. ПЕРЕДКОВА

Поллиноз: проблема актуальна и сегодня

1. Ильина Н.И. Сезонный аллергический ринит // Consilium medicum. Аллергология. 2002. № 2. С. 4–7.
2. Павлова К.С. Новые возможности терапии аллергического ринита // Атмосфера. Пульмонология и аллергия. 2009. № 3. С. 34–38.
3. Ricca V., Landi M., Ferrero P. et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 1. Pt. 1. P. 54–57.
4. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
5. Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 175–190.
6. Передкова Е.В., Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. Поллиноз // Клиническая аллергология и иммунология. М.: Миклош, 2009. С. 351–361.



Литература

7. *Передкова Е.В., Куликова А.Т., Порошина Ю.В.* Аллергический пыльцевой миокардит // *Терапевтический архив.* 1986. № 10. С. 56–58.
8. *Курбачева О.М., Муажон Ф., Павлова К.С. и др.* Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллергенспецифическая иммунотерапия // *Российский аллергологический журнал.* 2010. № 1. С. 32–39.
9. *Rapiejko P., Stanlaewicz W., Szczygielski K. et al.* Threshold pollen count necessary to evoke allergic symptoms // *Otolaryngol. Pol.* 2007. Vol. 61. № 4. P. 591–594.
10. *Мокроносова М.А., Желтикова Т.М., Тарасова Г.Д.* Элиминационная терапия аллергического интермиттирующего ринита // *Российский аллергологический журнал.* 2008. № 4. С. 74–78.
11. *Лопатин А.С.* Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 6.
12. *Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др.* Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 21–29.
13. *Гуцин И.С., Курбачева О.М.* Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
14. *Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой и др. М.: Литера, 2007. С. 23–38.*
15. *Гуцин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998. 252 с.
16. *Lehman J.M., Blaiss M.S.* Selecting the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis // *Drugs.* 2006. Vol. 66. № 18. P. 2309–2319.
17. *Соболев Л.В., Федоскова Т.Г.* Применение деконгестантов в лечении больных аллергическим ринитом // *Российский аллергологический журнал.* 2012. № 2. С. 55–60.
18. *Philip G., Villarán C., Pearlman D.S. et al.* Protection against exercise-induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast // *J. Asthma.* 2007. Vol. 44. № 3. P. 213–217.
19. *Wolthers O.D.* Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 118–123.
20. *Ненашева Н.М.* Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита. М., 2010. 30 с.
21. *Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. et al.* Efficacy of intranasal mometasone Furoate for the treatment of ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis // *J. Manag. Care Pharm.* 2004. Vol. 10. P. 210–217.
22. *Жестков А.В., Светлова Г.Н.* Эффективность мометазона фуоата для интраназального применения в терапии симптомов аллергического конъюнктивита // *Российский аллергологический журнал.* 2008. № 2. С. 78–81.
23. *Schafer T., Schoor M., Wagenmann M. et al.* Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis // *Rhinology.* 2011. Vol. 49. № 3. P. 272–280.
24. *Prenner B.M., Lanier B.Q., Bernstein D.I. et al.* Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 6. P. 1247–1253.
25. *Hong J., Bielory L.* Oralair®: sublingual immunotherapy for the treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. № 4. P. 437–444.
26. *Graft D., Aaronson D., Chervinsky P. et al.* A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996. Vol. 98. № 4. P. 724–731.
27. *Cutler D.L., Banfield C., Affrime M.B.* Safety of mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis as young as 2 years of age: a randomized controlled trial // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* 2006. Vol. 19. № 3. P. 146–153.
28. *Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. et al.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // *Pediatrics.* 2000. Vol. 105. № 2. P. E22.
29. *Bross-Soriano D., Hanenberg-Milver C., Schimelmitz-Idi J. et al.* Effects of three nasal topical steroids in the intraocular pressure compartment // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004. Vol. 130. № 2. P. 187–191.
30. *Meltzer E.O.* Formulation considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98. № 1. P. 12–21.
31. *Khanna P., Shah A.* Assessment of sensory perceptions and patient preference for intranasal corticosteroid sprays in allergic rhinitis // *Am. J. Rhinol.* 2005. Vol. 19. № 3. P. 316–321.
32. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). Пер. с англ. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 96 с.*
33. *Гуцин И.С.* Эпидермальный барьер и аллергия // *Российский аллергологический журнал.* 2007. № 2. С. 3–16.
34. *Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др.* Пыльцевая аллергия в Саратовской области // *Российский аллергологический журнал.* 2010. № 1. С. 17–25.
35. *Ненашева Н.М.* Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 49 с.
36. www.allergy.ru/monitoring/archive.aspx.

Н.М. НЕНАШЕВА

Асманекс® Твистхейлер® – новый ингаляционный кортикостероид для улучшения приверженности лечению больных бронхиальной астмой

1. GINA, 2011 // www.ginasthma.org.
2. *Leung D.Y., Bloom J.W.* Update on glucocorticoid action and resistance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. № 1. P. 3–22.
3. *Barnes P.J.* How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005 // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 148. № 3. P. 245–254.
4. *Demoly P., Gueron B., Annunziata K. et al.* Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey // *Eur. Respir. Rev.* 2010. Vol. 19. № 116. P. 150–157.
5. *Stern L., Berman J., Lumry W. et al.* Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97. № 3. P. 402–408.



Литература

6. *Smith J.R., Mildenhall S., Noble M. et al.* Clinician-assessed poor compliance identifies adults with severe asthma who are at risk of adverse outcomes // *J. Asthma*. 2005. Vol. 42. № 6. P. 437–445.
7. *Joshi A.V., Madhavan S.S., Ambegaonkar A. et al.* Association of medication adherence with workplace productivity and health-related quality of life in patients with asthma // *J. Asthma*. 2006. Vol. 43. № 7. P. 521–526.
8. *Howell G.* Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. № 9. P. 723–729.
9. *Derendorf H., Nave R., Drollman A. et al.* Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. № 5. P. 1042–1050.
10. *Derendorf H., Hochhaus G., Meibohm B. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 101. № 4. Pt. 2. P. S440–S446.
11. *Karpel J.P., Nelson H.* Mometasone furoate dry powder inhaler: a once-daily inhaled corticosteroid for the treatment of persistent asthma // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 11. P. 2897–2911.
12. *Tan R.A., Corren J.* Mometasone furoate in the management of asthma: a review // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 6. P. 1201–1208.
13. *Sahasranaman S., Issar M., Hochhaus G.* Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites // *Drug Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. № 2. P. 225–233.
14. *Miller-Larsson A., Axelsson B.-O., Brattsand R. et al.* Relative lipophilicity of budesonide, fluticasone propionate, mometasone furoate, and ciclesonide. Preference of variable lipophilicity in airways versus systemic compartment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. Suppl. 7. Abstract A773.
15. *Rhen T., Cidlowski J.A.* Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1711–1723.
16. *John M., Lim S., Seybold J. et al.* Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1 α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 1. P. 256–262.
17. *Chung K.F., Barnes P.J.* Cytokines in asthma // *Thorax*. 1999. Vol. 54. № 9. P. 825–857.
18. *Meijer R.J., Postma D.S., Kauffman H.F. et al.* Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2002. Vol. 32. № 7. P. 1096–1103.
19. *Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S. et al.* Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 109. № 3. P. 410–418.
20. *Yang T.T., Li S., Wyka B. et al.* Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler // *J. Aerosol. Med.* 2001. Vol. 14. № 4. P. 487–494.
21. *Bensch G.W., Prenner B., Berkowitz R. et al.* Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 96. № 4. P. 533–540.
22. *Nayak A.S., Banov C., Corren J. et al.* Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 84. № 4. P. 417–424.
23. *Kemp J.P., Berkowitz R.B., Miller S.D. et al.* Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. № 3. P. 485–492.
24. *Petrovsky N., McNair P., Harrison L.C.* Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications // *Cytokine*. 1998. Vol. 10. № 4. P. 307–312.
25. *Pincus D.J., Szeffler S.J., Ackerson L.M. et al.* Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95. № 6. P. 1172–1178.
26. *Nayak A.S., Lampl K., Segall N. et al.* Long term use of once daily mometasone furoate is effective and well tolerated in patients with mild to moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107. P. 98–106.
27. *Bensch G.W., Prenner B., Berkowitz R. et al.* Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 96. № 4. P. 533–540.
28. *Bousquet J., D'Urzo A., Hebert J. et al.* Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 5. P. 808–816.
29. *Corren J., Berkowitz R., Murray J.J. et al.* Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. № 7. P. 67–72.
30. *O'Connor B., Bonnaud G., Haahtela T. et al.* Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. Vol. 86. № 4. P. 397–404.
31. *Harnest U., Price D., Howes T. et al.* Comparison of mometasone furoate dry powder inhaler and fluticasone propionate dry powder inhaler in patients with moderate to severe persistent asthma requiring high-dose inhaled corticosteroid therapy: findings from a noninferiority trial // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. № 3. P. 215–220.
32. *Adams R.J., Fuhlbrigge A., Guilbert T. et al.* Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. № 1. P. 58–64.
33. *Haughney J., Barnes G., Partridge M. et al.* The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment // *Prim. Care Respir. J.* 2004. Vol. 13. № 1. P. 28–35.
34. *Cochrane G.M., Horne R., Chanez P.* Compliance in asthma // *Respir. Med.* 1999. Vol. 93. № 11. P. 763–769.
35. *Venables T.L., Addlestone M.B., Smithers A.J. et al.* A comparison of the efficacy and patient acceptability of once daily budesonide via Turbuhaler and twice daily fluticasone propionate via disc-inhaler at an equal daily dose 400 mcg in adult asthmatics // *Br. J. Clin. Res.* 1996. Vol. 7. P. 15–32.
36. *Friedman H.S., Navaratnam P., McLaughlin J.* Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma // *J. Asthma*. 2010. Vol. 47. № 9. P. 994–1000.
37. *Padden J., Skoner D., Hochhaus G.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. Suppl. 1. P. 13–24.
38. *Price D., Robertson A., Bullen K. et al.* Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // *BMC Pulm. Med.* 2010. Vol. 10. P. 1.



Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 в терапии хронической обструктивной болезни легких

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2009 // www.goldcopd.org.
2. Респираторная медицина. Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. 626 с.
3. *Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P.* Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. № 5. P. 675–679.
4. European Lung Foundation. COPD Burden in Europe, 2009 // www.european-lung-foundation.org.
5. *Леценко И.В.* Ключевые вопросы ранней терапии хронической обструктивной болезни легких // *Consilium medicum.* 2008. Т. 10. № 10. С. 46–50.
6. *Pauwels R.A., Rabe K.F.* Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Lancet.* 2004. Vol. 364. № 9434. P. 613–620.
7. *Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 188–207.
8. *Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. № 3. P. 523–532.
9. *Domagala-Kulawik J., Hoser G., Dabrowska M. et al.* Increased proportion of Fas positive CD8+ cells in peripheral blood of patients with COPD // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 6. P. 1338–1343.
10. *Andreassen H., Vestbo J.* Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Vol. 46. P. 2s–4s.
11. *Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004. Vol. 59. № 7. P. 574–580.
12. *Авдеев С.Н.* Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии // *Consilium medicum.* Пульмонология. 2010. Т. 12. № 1. С. 23–28.
13. *Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E. et al.* The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago // *Lancet.* 1966. Vol. 1. № 7442. P. 830–835.
14. *Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. № 4. P. 869–873.
15. *Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al.* Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. P. 122.
16. *Овчаренко С.И., Капустина В.А.* Хроническая обструктивная болезнь легких – проблема женского здоровья // *Consilium medicum.* 2011. Т. 13. № 6. С. 55–58.
17. *Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S. et al.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 5. P. 698–702.
18. *Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2005. Vol. 60. № 11. P. 925–931.
19. *Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 1. P. 1418–1422.
20. *Hatzelmann A., Morcillo E.J., Lungarella G. et al.* The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 4. P. 235–256.
21. *Soto F.J., Hanania N.A.* Selective phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive lung disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 129–134.
22. *Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al.* Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. № 2. P. 154–161.
23. *Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. et al.* Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // *Thorax.* 2007. Vol. 62. № 12. P. 1081–1087.
24. *Wang D., Cui X.* Evaluation of PDE4 inhibition for COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 373–379.
25. *Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al.* Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res.* 2011. Vol. 12. P. 18.
26. *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. № 6991. P. 685–694.
27. *Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D. et al.* Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9485. P. 563–571.
28. *Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al.* Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for chronic obstructive pulmonary disease over 12 months // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. Abstract A4435.
29. *Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al.* Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9691. P. 695–703.
30. *Calverley P.M., Martínez F.J., Goehring U.M. et al.* Defining patient populations in COPD: experience with roflumilast. 7th International Multidisciplinary Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD7). Birmingham, UK: 30 June – 2 July, Poster 48. 2010. www.copdconferences.org.
31. *Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al.* Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 19. P. 1967–1976.
32. *Calverley P.M., Martínez F.J., Fabbri L.M. et al.* Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 375–382.



Литература

М.А. ПАНЯКИНА, А.Ю. ОВЧИННИКОВ

**Этиопатогенетическая терапия больных с острым тубоотитом.
Новый взгляд на старую проблему**

1. Жук Р.В. Секреторный средний отит: патофизиология и результаты лечения в разных возрастных группах // Вестник оториноларингологии: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии». М., 2004. С. 188–190.
2. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов: методические рекомендации. СПб., 2003. 26 с.
3. Бобошко М.Ю. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения дисфункций слуховой трубы: Дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2005. 242 с.
4. Крюков А.И., Туровский А.Б., Шубин М.Н. Результаты эндоскопического исследования у больных с длительной тубарной дисфункцией // Вестник оториноларингологии. 2002. № 6. С. 6–8.
5. Янов Ю.К., Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 4. С. 290–297.
6. Lim D.J., Chun Y.M., Lee H.Y. et al. Cell biology of tubotympanum in relation to pathogenesis of otitis media – a review // Vaccine. 2000. Vol. 19. Suppl. 1. P. S17–S25.
7. Heikkinen T., Chonmaitree T. Increasing importance of viruses in acute otitis media // Ann. Med. 2000. Vol. 32. № 3. P. 157–163.
8. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Фельдфикс Л.И. и др. Эффективность и безопасность лечения Биопароксом острых респираторных заболеваний с бактериальными осложнениями // Инфекции и антимикробная терапия. 2006. Т. 8. № 2. С. 22–24.
9. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2001. 268 с.
10. Adam D. Eroffnung der Arbeitstagung der Sektion Antimikrobielle Chemotherapie der Paul-Ehrlich-gesellschaft 1985, Munchen // FAC Fortschr. Antimikr. Antineoplast. Chemother. 1987. Vol. 6–1.
11. Newman S.P., Steed K.P., Hooper G. et al. Scintigraphic assessment of the oropharyngeal and nasal depositions of fufasfungine from a pressurized inhaler and from a novel pump spray device // J. Pharm. Pharmacol. 1995. Vol. 47. № 10. P. 818–821.
12. Fokkens W., Lund V., Mullol J.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // Rhinol. Suppl. 2007. № 20. P. 1–136.
13. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122. № 2. Suppl. P. S1–S84.
14. Половищиков А.В. Фенспирид (Эреспал) – рациональные направления использования // Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 5. С. 37–40.
2. Adams P.F., Benson V. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1990 // Vital Health Stat. 10. 1991. № 181. P. 1–212.
3. Schuknecht H. Meniere's disease. Pathology of the ear. Cambridge: Harvard University Press, 1974. P. 453–456.
4. Гуненков А.В. Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме // Вестник оториноларингологии. 2007. № 3. С. 33–35.
5. Jerger J., Stach B.A., Johnson K. et al. Patterns of abnormality in dichotic listening in the elderly // Presbycusis and other age related aspects – 14th Danavox Symposium / Ed. by J.H. Jensen. Danavox; Copenhagen, 1990. P. 143–150.
6. Gates G.A., Couropmitree N.N., Myers R.H. Genetic associations in age-related hearing thresholds // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999. Vol. 125. № 6. P. 654–659.
7. Pedersen K.E., Rosenhall U., Møller M.B. Longitudinal study of changes in speech perception between 70 and 81 years of age // Audiology. 1991. Vol. 30. № 4. P. 201–211.
8. Takahashi G.A., Bacon S.P. Modulation detection, modulation masking, and speech understanding in noise in the elderly // J. Speech Hear Res. 1992. Vol. 35. № 6. P. 1410–1421.
9. Torre P. 3rd, Cruickshanks K.J., Klein B.E. et al. The association between cardiovascular disease and cochlear function in older adults // J. Speech Lang. Hear Res. 2005. Vol. 48. № 2. P. 473–481.
10. Морозова С.В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения // РМЖ. 2001. № 15. С. 662–663.
11. Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization // Curr. Mol. Med. 2001. Vol. 1. № 2. P. 197–207.
12. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues // Cell. Mol. Neurobiol. 2008. Vol. 28. № 7. P. 923–931.
13. Gibson G.E., Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration // Neurochem. Int. 2002. Vol. 40. № 6. P. 493–504.
14. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 34. № 2. P. 47–50.
15. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике // Международный неврологический журнал. 2008. № 2. С. 89–93.
16. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C. et al. Vitamin B₆: a long known compound of surprising complexity // Molecules. 2009. Vol. 14. № 1. P. 329–351.
17. Markle H.V. Cobalamin // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1996. Vol. 33. № 4. P. 247–356.
18. Корниенко А.М., Корниенко Р.А. Нейросенсорная тугоухость: новые возможности терапии // Вестник оториноларингологии. 2011. № 2. С. 46–48.
19. Мануйлов О.Е., Беззубенко Л.А. Применение препарата Мильгамма при лечении пациентов с хронической нейросенсорной тугоухостью // Вестник оториноларингологии. 2004. № 5. С. 47–18.

М.А. ПАНЯКИНА, А.Ю. ОВЧИННИКОВ

**Нейротропные комплексы Мильгамма
и Мильгамма композитум в лечении пациентов
с возрастными изменениями слуха (пресбиакузисом)**

1. Шабалин В.Н. Социальное здоровье пожилого населения России в начале XXI века. Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2003. С. 12–13.

К.Б. СУЛТОНОВА, М.А. ПАНЯКИНА

Особенности течения мутации голоса у подростков

1. Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты. М.: Энергоиздат, 2002. 481 с.
2. Aronson A.E., Bless D.M. Clinical voice disorders. 4th ed. N. Y.: Thieme, 2009. 301 p.



Литература

3. *Вильсон Д.К.* Нарушения голоса у детей. М.: Медицина, 1990. 446 с.
4. *Радциг Е.Ю.* Нарушение голоса у детей и подростков: этиология, клиника, диагностика и лечение: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006. 174 с.
5. *Степанова Ю.Е.* Современные аспекты нарушений голоса у детей // Сборник тезисов научно-практической конференции, посвященной 30-летию Омского городского фониатрического центра. Омск: ОмГМА, 2006. С. 87–89.
6. *Ruben R.J.* Redefining the survival of the fittest: communication disorders in the 21st century // *Laryngoscope*. 2000. Vol. 110. № 2. Pt. 1. P. 241–245.
7. *Stemple J.C., Glaze L.E., Gerdeman-Klaben B.* Clinical voice pathology: theory and management. 3rd ed. Clifton Park, N. Y.: Delmar Cengage Learning, 2000. 342 p.
8. *Nicolosi L., Harryman E., Kresheck J.* Terminology of communication disorders: speech-language-hearing. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 454 p.
9. *Hedge M.N.* Introduction to communicative disorders. 3rd ed. Austin, TX: Pro-Ed, 2001. 265 p.
10. *Dagli M., Sati I., Acar A. et al.* Mutational falsetto: intervention outcomes in 45 patients // *J. Laryngol. Otol*. 2008. Vol. 122. № 3. P. 277–281.
11. *Pau H., Murty G.E.* First case of surgically corrected puberphonia // *J. Laryngol. Otol*. 2001. Vol. 115. № 1. P. 60–61.

К.Б. СУЛТОНОВА, М.А. ПАНЯКИНА

Влияние голосовых нарушений и их коррекции на динамику психологического статуса у подростков в течение препубертатного, пубертатного и постпубертатного периодов

1. *Вильсон Д.К.* Нарушения голоса у детей: Пер. с англ. М.: Медицина, 1990. 446 с.
2. *Радциг Е.Ю.* Нарушение голоса у детей и подростков: этиология, клиника, диагностика и лечение: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006. 174 с.
3. *Степанова Ю.Е.* Современные аспекты нарушений голоса у детей // Сборник тезисов научно-практической конференции, посвященной 30-летию Омского городского фониатрического центра. Омск: ОмГМА, 2006. С. 87–89.
4. *Haynes W., Pindzola R.* Diagnosis and evaluation in speech pathology. 6th ed. Boston, MA: Pearson, 2004. 378 p.
5. *Орлова О.С.* Система логопедической работы по профилактике и коррекции нарушений у лиц речевых профессий: Автореф. дисс. ... докт. пед. наук. М., 1998. 31 с.
6. *Aronson A.E., Bless D.M.* Clinical voice disorders. 4th ed. N. Y.: Thieme, 2009. 301 p.
7. *Roth F.P., Worthington C.K.* Treatment resource manual: speech language pathology. 3rd ed. Clifton Park, N. Y.: Thomson Delmar Learning, 2005. 297 p.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»			
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		БИК	044525555
		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Пульмонология и оториноларингология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтерРоманенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Пульмонология и оториноларингология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Пульмонология и оториноларингология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

А Вы едете в Ниццу?

*Весною Ницца
несказанно хороша!*

**ВТОРОЙ СЪЕЗД ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ – ХИРУРГИИ ГОЛОВЫ И ШЕИ
(EAORL-HNS)**

**27–30 апреля 2013 г.
НИЦЦА, ЛАЗУРНЫЙ БЕРЕГ, ФРАНЦИЯ**

Ринология • Эстетическая хирургия
Ларингология • Фониатрия
Аудиология • Отология • Нейроотология
Хирургия головы и шеи • Хирургия основания черепа • Аллергология

*Специальное предложение от компании «НИКО ТРЭВЕЛ ГРУПП»,
официального партнера съезда:*

Конференц-пакет А (4 ночи) – от 1370/1025 ЕВРО***

Конференц-пакет В (7 ночей) – от 1935/1325 ЕВРО***

* Конференц-пакет включает регистрационный взнос, визовую поддержку, страховку, проживание в отеле Holiday Inn Nice 4*; без стоимости авиаперелета.

** Одноместное/двухместное проживание

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь на www.nicko.ru, nice-2013@nicko.ru

Синупрет®

Целебная сила растений против затяжного насморка и гайморита

- Устраняет отек и воспаление
- Снимает заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Рекомендован с 2-х летнего возраста

РЕКОМЕНДОВАНО:



Растительный лекарственный препарат
Рег. уд. П № 014247/01 от 28.03.07
П № 014247/02 от 28.03.07



BIONORICA®

The **phytonceering** company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru