

А.И.Синопальников, И.Л.Клячкина

БЕРОТЕК Н — НОВАЯ ФОРМА БЕСФРЕОНОВОГО ДОЗИРОВАННОГО АЭРОЗОЛЬНОГО ИНГАЛЯТОРА

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

В настоящее время в лечении хронических обструктивных заболеваний легких используется значительный арсенал лекарственных средств — бронхолитики, кромоны, глюкокортикоиды и антилейкотриеновые препараты (рис.1). При этом пути их введения могут быть различными (рис.2). Очевидно, что наилучшим путем введения лекарственных средств у этой категории больных является ингаляционный. При доставке лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути достигаются быстрота наступления эффекта, существенная минимизация эффективной дозы по сравнению с приемом препарата внутрь (в 20 раз и более), значительное снижение частоты и выраженности системных нежелательных явлений (что особенно актуально при приеме β_2 -агонистов и кортикостероидов), возможность применения плохо растворимых препаратов, не всасывающихся в желудочно-кишечном тракте (например, кромонов), и,



Рис.1. Лекарственные средства, применяемые при лечении бронхиальной астмы



Рис.2. Пути введения лекарственных средств при бронхообструктивных заболеваниях.

Преимущества и недостатки различных типов аэрозольгенераторов *

Преимущества	Недостатки
Дозированный аэрозольный ингалятор	
Портативность	Необходимость четкой координации медленного вдоха и актуации ингалятора
Быстрая техника ингаляции	Cold freon effect
Не требуется заправка лекарственного средства в процессе использования	Сложности при проведении высокодозной бронхолитической терапии (купирование тяжелого астматического приступа, обострения ХОБЛ)
Низкая стоимость	Депозиция части ингалируемого препарата на слизистой ротоглотки
Дозированные аэрозольные ингаляторы + спейсеры	
Не требуется координации медленного вдоха и актуации ДАИ, что дает возможность применять их у детей и пожилых больных	Громоздкость ряда устройств (для улучшения качества ингаляции желательно использовать спейсер объемом не менее 750 мл)
Уменьшается орофарингеальная депозиция препарата (на 80%)	Возможность поломки клапанов
Увеличивается объем так называемой респираторной фракции препарата (до 20%)	
Уменьшается раздражающее действие холодной струи аэрозоля (<i>cold freon effect</i>)	
Низкая стоимость	
Дозированные пудросодержащие ингаляторы	
Не требуется координации вдоха и актуации ингалятора	Для генерации аэрозоля требуется высокий инспираторный поток (>30 л/мин)
Отсутствует пропеллент	Депозиция части препарата на слизистой ротоглотки
Увеличивается объем так называемой респираторной фракции препарата до 32% (в сравнении с 15–20% при использовании ДАИ)	Сложности при проведении высокодозной бронхолитической терапии (купирование тяжелого астматического приступа, обострения ХОБЛ)
	Необходимость знакомства с устройством и принципом действия ингалятора
	Высокая стоимость
Небулайзеры	
Отсутствие необходимости координации движений и вдоха	Недостаточно портативные, громоздкие, шумные
Возможность проведения высокодозной бронхолитической терапии при тяжелом астматическом приступе и обострении ХОБЛ	Необходим постоянный источник питания
Генерация относительно однородного высокодисперсного аэрозоля	Требуется специальное обучение пациента или родственников работе с прибором
Возможность включения в контур подачи кислорода или ИВЛ	Значительная продолжительность ингаляции (3–5 мин)
Отсутствие пропеллента и лактозы	Возможность микробной контаминации аппаратуры
	Высокая стоимость

Примечание. * По С.Н.Авдееву, А.Г.Чучалину. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. РМЖ 2000; 8: 166–173 (с изменениями).

наконец, использование в качестве средства доставки лекарства портативных дозированных ингаляторов, что улучшает качество жизни больных бронхиальной астмой (БА). Приоритетность ингаляционного пути введения подтверждается и в современных национальных и международных согласительных рекомендациях

по ведению больных БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1–4].

Ингаляционная терапия болезней органов дыхания известна с глубокой древности, но только с середины 50-х годов XX века с изобретением дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) становится

наиболее распространенным и доступным направлением лечения [5].

В настоящее время в терапии БА и ХОБЛ, помимо ДАИ, используются дозированные пудросодержащие или порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Каждый из упомянутых типов аэрозольгенераторов имеет свои очевидные преимущества, но не свободен и от недостатков [6]. Применительно к ДАИ последние в определенной степени могут быть устранены или минимизированы использованием пространственных насадок — спейсеров и кондукторов (табл.1).

Несмотря на определенные недостатки и неудобства, ДАИ быстро приобрели широкую популярность и стали незаменимым средством ингаляционной терапии больных с бронхообструктивными заболеваниями.

Сегодня к их помощи эпизодически или регулярно прибегают более 70% всех больных БА и ХОБЛ, использующих ингаляционный путь введения лекарственных средств [7].

Основная проблема, связанная с широким и повсеместным использованием в клинической практике ДАИ, возникла в середине 80-х годов XX столетия, когда мировое сообщество, всерьез обеспокоенное истощением озонового слоя Земли, пришло к пониманию необходимости отказа от дальнейшего использования фреонов или хлорфторуглеродов (ХФУ), в том числе и в медицинских целях (рис.3). Именно с этого времени начинаются согласованные действия фармацевтических компаний по разработке альтернативных фреонам пропеллентов, которые завершили со-

Таблица 2

Хлорфторуглероды и озоновый слой Земли: хронология событий

Год	События
1931	Создание первого фреона (ХФУ ¹) и использование его в качестве хладагента (компания "General Motors Corporation") [20]
1931–1956	Дальнейшее расширение сфер применения ХФУ
1956	Создание первого ДАИ ² "Medihaler™" компанией "Ricer Laboratories" (в качестве пропеллента выбран фреон) [5]
1974	Теория уникальной стабильности ХФУ в нижних слоях атмосферы (F.S.Rowland, M.Molina) [21]
1974	Теория связи широкого использования ХФУ и истощения озона стратосферы (R.Stolarski и R.Cicerone) [22]
1985	Британская антарктическая экспедиция обнаружила "озоновую дыру" над Южным полюсом — истощение слоя озона на высоте 15–30 км от поверхности Земли [8]
Март 1985	Венская конвенция по защите озонового слоя Земли, подписанная 20 странами и комиссией Европейского сообщества
1987	В мире произведено более 1 000 000 т ХФУ, в том числе 8000 т в форме пропеллентов ДАИ
Сентябрь 1987	"Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer", регламентирующий прекращение использования фреонов, подписан более чем 100 странами [23]
1989	Создание консорциума IPAC (The International Aerosol Consortium) по разработке нехлорсодержащих пропеллентов с участием фармацевтических компаний "Boeringer Ingelheim", "AstraZeneca" и "GlaxoSmithKline" и т.д. [11]
Май 1990, декабрь 1990	Создание комиссий по оценке токсичности ГФУ ³ -34а и ГФУ ³ -227 в качестве пропеллентов ДАИ — IPACT I и IPACT II (International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicology Testing)
1993	Создание рабочей группы TEAP (Technology and Economic Assessment Panel), регламентирующей ограничение областей применения ХФУ: признание неотъемлемой роли ("essential use") ДАИ в лечении ХОБЛ и астмы, т.е. сохранение возможности применения ДАИ-ХФУ ⁴ до лицензирования ДАИ, содержащих ГФУ
1995	СРМР (Комитет по патентным медицинским продуктам Европейского союза): "...ГФУ-134а и ГФУ-227 представляют собой приемлемую альтернативу ХФУ, используемым в настоящее время в медицинских целях, включая и дозированные аэрозольные ингаляторы для лечения астмы"
1996	Лицензирован первый безфреоновый ингалятор "Aeromir3M"
Июль 1999	ДАИ, содержащие ГФУ, одобрены и внедрены в клиническую практику в 40 странах
2000	Полный переход на ДАИ-ГФУ ⁵ в развитых странах

¹ ХФУ- хлорфторуглероды, фреоны.

² ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

³ ГФУ — гидрофторуглероды.

⁴ ДАИ-ХФУ — дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий хлорфторуглероды.

⁵ ДАИ-ГФУ — дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие гидрофторуглероды.

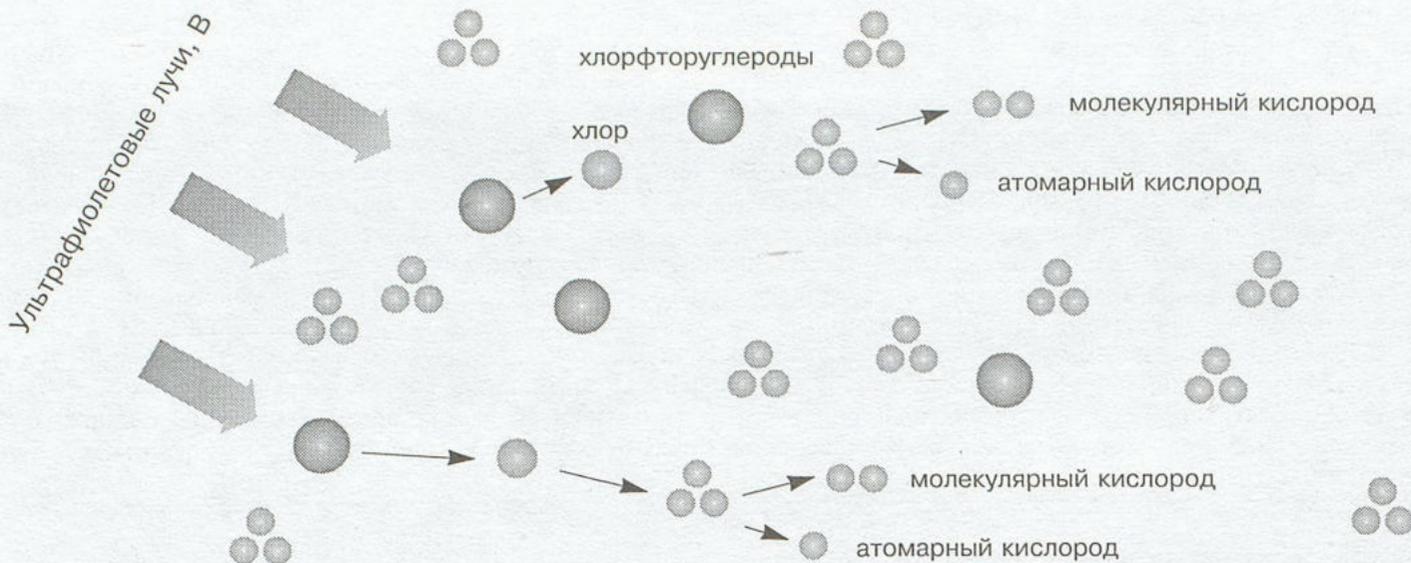


Рис.3. Принципиальная схема разрушения озона атмосферы под воздействием хлорфторуглеродов. Фреоны под воздействием солнечной радиации разрушаются с высвобождением хлора. Хлор "выбивает" один атом кислорода из молекулы озона, что приводит к образованию монооксида хлора, который, в свою очередь, взаимодействует с атомом кислорода, результатом чего является образование молекулы кислорода и атомарного хлора.

зданием гидрофторуглеродов (ГФУ) — ГФУ-134а и ГФУ-227, обладающих всеми необходимыми характеристиками для их использования в дозированных аэрозольных ингаляторах и не оказывающих (ввиду отсутствия атомов хлора в их молекулах) разрушающего действия на озон стратосферы (табл.2) [8,9].

Среди фармацевтических компаний, перешедших на производство бесфреоновых ингаляторов, была и компания "Boehringer Ingelheim" (Австрия). Первым препаратом этой фирмы в форме ДАИ-ГФУ стал фенотерол гидробромид ("Беротек Н") [10]. В связи с заменой пропеллента с ХФУ на ГФУ потребовалось провести изменения в конструкции ингалятора для сохранения характеристик генерируемого аэрозоля и заменить материалы, из которых были выполнены отдельные детали ингалятора [11]. Значительные изменения пришлось внести также и в формулу аэрозоля — были введены новые сурфактант и растворители, используемые для стабилизации раствора, создания определенного давления внутри канистры и генерации аэрозоля; неизменным остался только сам лекарственный препарат. Не подвергся изменениям также внешний вид ингалятора, чтобы не вводить в заблуждение больных, привыкших к его применению в форме ДАИ-ХФУ. Канистра Беротека Н содержит 200 ингаляционных доз фенотерола гидробромида по 100 мкг каждая.

В доклинических исследованиях была установлена хорошая переносимость дозированных аэрозолей с новым пропеллентом ГФУ 134а (ДАИ-ГФУ). На стадии клинических испытаний необходимо было провести сравнение эффективности и безопасности фенотерола гидробромида в форме ДАИ-ГФУ с ранее использовавшимися аэрозолями фенотерола гидробро-

мида с фреоном в качестве пропеллента (ДАИ-ХФУ). С этой целью было проведено большое число сравнительных контролируемых исследований во Франции, Германии и Южной Африке [12–14,16–18].

Так, в частности, во Франции было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности фенотерола в форме ДАИ-ГФУ 134а и ДАИ-ХФУ у взрослых больных БА [12]. Критериями включения в исследование являлись: а) диагноз БА с наличием обратимой бронхиальной обструкции (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1 > 15\%$ по сравнению с исходным уровнем после последовательной ингаляции двух доз фенотерола гидробромида, 100 мкг); б) исходные значения $ОФВ_1$ 40–80% от должных; в) возраст 18–65 лет; г) некурящие или курившие в прошлом (≤ 10 пачек/лет); д) больные, не принимающие или принимающие системные глюкокортикоиды в дозе ≤ 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Всего в исследование было включено 290 больных, рандомизированных в соотношении 2:1 на 2 группы: первая группа — больные, принимавшие фенотерол гидробромид в форме ДАИ-ГФУ 134а по 100 мкг 4 раза в сутки (197 человек), и вторая группа — больные, принимавшие фенотерол гидробромид в форме ДАИ-ХФУ по 100 мкг 4 раза в сутки (93 человека). Помимо этого, для купирования возникающих астматических приступов/эпизодов респираторного дискомфорта больные использовали ингаляции сальбутамола (100 мкг) в форме ДАИ-ХФУ. Длительность лечебного периода составила 12 нед; ему предшествовал так называемый вводный или "run-in"-период, в ходе которого включенные в исследование пациенты

принимали фенотерол в форме ДАИ-ХФУ "по требованию". В процессе исследования ежедневно осуществляли запись пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также регистрировали возможные нежелательные явления терапии. В 1-й, на 43-й и 85-й дни исследования всем больным проводилось спирометрическое исследование с оценкой значений ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до и спустя 5 и 30 мин после ингаляции двух доз фенотерола по 100 мкг. В начале "run-in"-периода и по окончании лечебного периода осуществляли регистрацию ЭКГ.

Результаты проведенного исследования свидетельствовали, что фенотерол гидробромида в обеих формах — ДАИ-ГФУ 134а и ДАИ-ХФУ — сопоставимо эффективен. В сравниваемых группах средние значения ОФВ₁ (до ингаляции β₂-агониста) оставались стабильными на протяжении всего исследования. Ингаляции двух доз фенотерола в обеих группах сопровождались отчетливым бронхолитическим эффектом с достоверным увеличением ОФВ₁ через 5 мин после ингаляции, достигавшим максимума на 30 мин. Подобная динамика бронхиальной проходимости оказалась одинаково выраженной при проведении бронхолитической пробы в 1-й, на 45-й и 85-й "тестовые" дни.

Если во время "run-in"-периода динамика ПСВ практически отсутствовала, то в процессе лечения констатировали достоверное возрастание как утренних, так и вечерних значений этого показателя.

Сравнимой оказалась и частота нежелательных явлений при использовании ДАИ-ГФУ 134а и ДАИ-ХФУ (рис.4).

J.Vermeulen и соавт. [13] провели сравнительное исследование эффективности и безопасности фенотерола гидробромида в форме ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ у 224 детей, больных БА (в возрасте от 6 до 15 лет), рандомизированных на 2 группы (149 и 75 человек соответственно). Результаты этого исследования оказались очень близкими к таковым, полученным у взрослых [12], что свидетельствовало о тождественности фенотерола гидробромида в форме ДАИ с разными пропеллентами как у детей, так и у взрослых больных БА.

Таблица 3
Частота развития мышечного тремора (в %) при приеме высоких доз фенотерола, число больных*

Градация тремора	ДАИ-ХФУ (n=36)	ДАИ-ГФУ (=36)
Слабый	22 (59)	16 (44)
Умеренный	6 (16)	4 (11)
Сильный	0	0

Примечание. * Адаптировано из: V.Leclerk и соавт. [14].

При ведении больных БА и ХОБЛ нередко возникает необходимость применения высоких доз фенотерола для купирования приступов/обострения заболеваний.

Для оценки дозозависимого кумулятивного эффекта фенотерола гидробромида и сравнения его выраженности при использовании ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ было предпринято двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование [14]. 37 больным БА назначались ингаляции Беротека 100 и Беротека Н (2 тестовых дня с интервалом не менее 48 ч) в возрастающих дозах от 100 до 800 мкг (суммарно 1600 мкг) с определением ОФВ₁ и ФЖЕЛ до и через 5 мин после каждой ингаляции и в течение 3 ч после последней ингаляции (в общей сложности продолжительность исследования в каждый тестовый день составляла 360 мин) (рис.5). Параллельно оценивали респираторные и нереспираторные нежелательные явления высокодозной терапии бронхолитиком, в том числе и выраженность мышечного тремора.

Как свидетельствовали результаты исследования, при приеме фенотерола в возрастающей дозировке независимо от пропеллента (ДАИ-ГФУ или ДАИ-ХФУ) отмечалось достоверное увеличение ОФВ₁ и

Как свидетельствовали результаты исследования, при приеме фенотерола в возрастающей дозировке независимо от пропеллента (ДАИ-ГФУ или ДАИ-ХФУ) отмечалось достоверное увеличение ОФВ₁ и

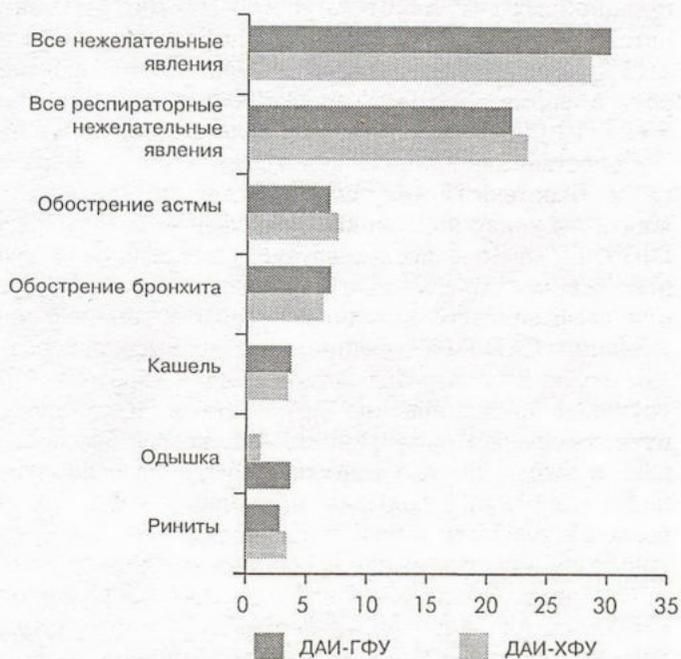


Рис.4. Частота нежелательных явлений (в %) при приеме фенотерола в форме ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ больными бронхиальной астмой. (Адаптировано из: J.Goldberg и соавт. [12]).

Таблица 4

Переход с Беротека на Беротек Н (самооценка больных)

Оценка	Характер струи аэрозоля	Вкусовые качества	Эффективность	Переносимость
Лучше	66,0%	67,9%	41,9%	37,0%
Также	31,4%	27,1%	53,7%	62,3%
Хуже	2,6%	4,9%	4,3%	0,7%

Примечание. Адаптировано из: "Anwendungsbeobachtung" [14].

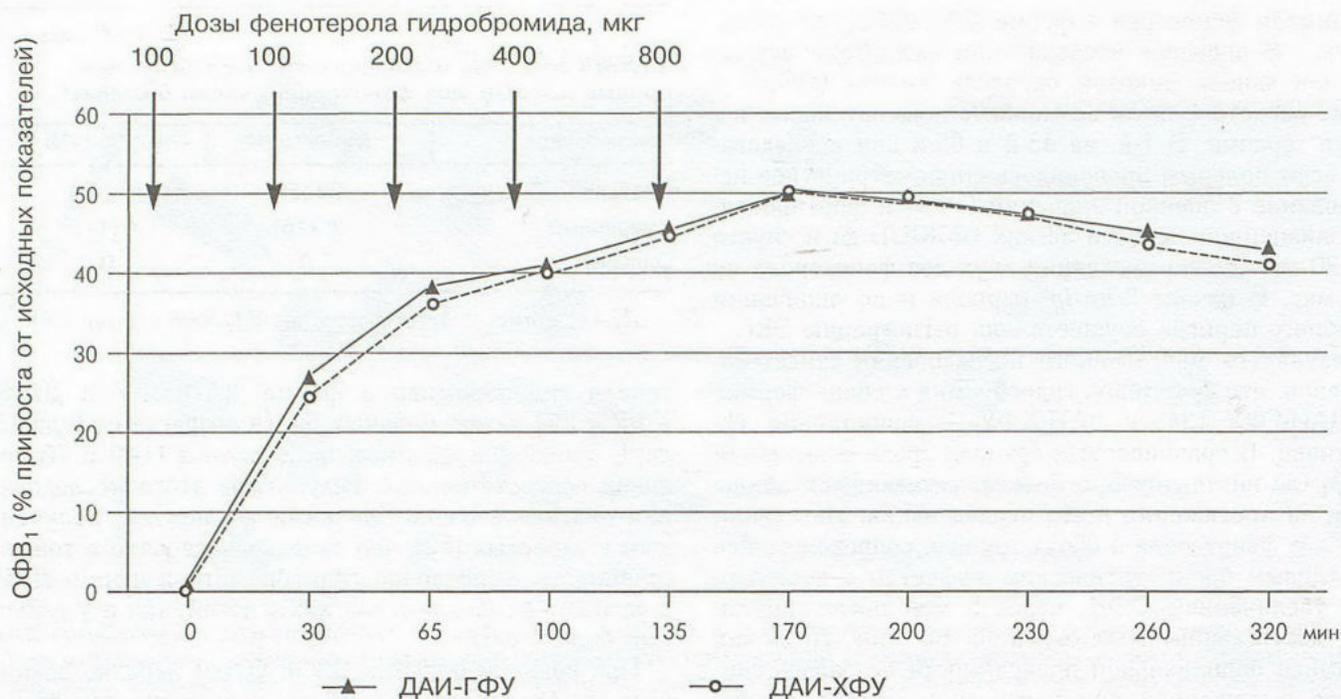


Рис.5. Сравнительный бронхолитический эффект фенотерола при его приеме в возрастающих дозах в форме ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ (адаптировано из: V. Leclerk и соавт. [15]).

ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем. При ингаляции столь высоких доз бронхолитика практически отсутствовали нежелательные респираторные явления. Среди нереспираторных нежелательных явлений у 6 больных отмечались короткие эпизоды желудочковой экстрасистолии (независимо от пропеллента), прекращавшиеся до окончания исследования. На фоне высокодозной терапии фенотеролом появление мышечного тремора отмечали 28 больных при приеме ДАИ-ХФУ (75%) и 20 больных при приеме ДАИ-ГФУ (55%) (табл.3).

Нередко больные при переходе на бесфреоновые ингаляторы обращали внимание на особые вкусовые ощущения при применении ДАИ-ГФУ 134а. Дело в том, что в состав стабилизатора новой формулы аэрозоля входят небольшие количества этанола и цитратов, которые придают препарату легкий лимонный привкус [15]. В этой связи некоторые пациенты с негативизмом встречали рекомендации лечащих врачей о переходе на бесфреоновые ингаляторы, что могло создать дополнительную проблему снижения compliance.

Для решения этого вопроса фармацевтическая компания "Boehringer Ingelheim" провела исследование "Anwendungsbeobachtung" (дословный перевод "Применение — наблюдение"), в рамках которого 2916 больным с хронической бронхиальной обструкцией вместо фенотерола в форме ДАИ-ХФУ "Беротек" (200 мкг в одной ингаляционной дозе) выдавался "Беротек Н" (100 мкг в одной ингаляционной дозе). В процессе исследования больные заполняли ан-

кеты с оценкой удовлетворенности ингаляцией уменьшенной вдвое дозой фенотерола, ее эффективности, а также характером струи ДАИ-ГФУ и вкусовыми качествами аэрозоля (табл.4) [16].

При анализе анкет было установлено, что 90% больных были вполне удовлетворены приемом 2 ингаляционных доз "Беротека Н" (по 100 мкг) взамен 2 ингаляционных доз "Беротека" (по 200 мкг). Только 3 (1%) больных отказались от применения фенотерола в форме ДАИ-ГФУ до окончания исследования и еще 10 (4%) пациентов — после его завершения.

Сопоставимая клиническая эффективность "Беротека" и "Беротека Н" (на первый взгляд, несколько неожиданная ввиду половинной дозы фенотерола в ДАИ-ГФУ), по мнению исследователей, могла быть объяснена особым характером струи аэрозоля при применении бесфреонового ингалятора. Дело в том, что при актуации ДАИ-ГФУ генерируется не высокоскоростная струя, а образуется легкое облако аэрозоля. Это улучшает проникновение препарата в дыхательные пути, уменьшает орофарингеальную депозицию препарата и возможность развития ирритантного бронхоспазма (впрочем, у больных, привыкших к ощущению большой скорости струи аэрозоля, данное свойство нового ингалятора может восприниматься негативно).

Принимая во внимание все издержки проведенного исследования "Anwendungsbeobachtung" (неконтролируемое, открытое, нерандомизированное, а значит, допускающее возможное психологическое воздействие лечащего врача на пациента), тем не менее весьма важным представляется его итог — возможность

Переход с ДАИ-ХФУ на ДАИ-ГФУ (Беротек Н) (n=942)

Ранее используемые бронхолитики	"Беротек" — 610 больных "Беротек 100" — 260 больных Другие — 356 больных
Различия между "старыми" ДАИ и Беротеком Н	Отметили 790 больных В том числе "по запаху" — 360 больных "по вкусу" — 681 больной "по упаковке" — 182 больных
Время, необходимое для "привыкания" к новому ингалятору	"не потребовалось" — 564 больных "один день" — 196 больных "несколько дней" — 145 больных "не смогли привыкнуть" — 17 больных
Количество ингаляций при переходе на Беротек Н	"снизилось" — 341 больной "не изменилось" — 517 больных "увеличилось" — 62 больных

"безболезненного" перехода с ДАИ-ХФУ на ДАИ-ГФУ абсолютным большинством больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Компания "Boehringer Ingelheim" провела аналогичное исследование и в России. Всем пациентам с хронической бронхиальной обструкцией, которым назначался "Беротек Н", было предложено ответить на вопросы формализованной анкеты, что позволило бы судить о реакции больных при переходе с привычных ДАИ на новый ингалятор. Результаты обработки 942 анкет представлены в табл.5.

Отмеченная в исследовании "Anwendungsbeobachtung" сопоставимая эффективность 100 мкг фенотерола гидробромида в форме ДАИ-ГФУ по сравнению с 200 мкг бронхолитика в форме ДАИ-ХФУ была продемонстрирована также в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях E.D.Bateman и соавт. [17] и J.R.Joubert и соавт. [18].

При проведении этих и ряда других сравнительных исследований эффективности и переносимости ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ были отмечены некоторые особенности новых ингаляторов [19].

Прежде всего ГФУ не обладают охлаждающим действием, и поэтому температура любой дозы препарата, в том числе и первой, будет соответствовать температуре хранения ингалятора. Отсюда исключается и возможность развития *cold freon effect*, провоцирующего приступы кашля или бронхоспазм у некоторых больных, принимавших ДАИ-ХФУ.

Лекарственное средство в канистре нового ингалятора представляет собой раствор, а не суспензию. Поэтому не требуется тщательно встряхивать ингалятор перед употреблением, нет необходимости держать его вверх дном. Впрочем, при встряхивании ДАИ-ГФУ привычный звук, указывающий на наличие препарата в баллончике, почти не слышен, что

может создавать определенные неудобства больным в определении оставшегося количества доз.

Для ДАИ-ГФУ характерно также отсутствие феномена "loss of dose", т.е. уменьшения дозы лекарственного средства в первой ингаляции после перерыва 6 ч и более.

Важным обстоятельством является и тот факт, что ингалируемая доза при использовании нового ингалятора не зависит от окружающей температуры, тогда как при использовании старого, т.е. фреонсодержащего ингалятора, по мере снижения температуры воздуха снижается и ингалируемая доза препарата, а при температуре воздуха -20°C во вдыхаемом аэрозоле присутствует практически один пропеллент.

И наконец, еще одно отличие: при применении ДАИ-ХФУ в баллончике всегда оставалось определенное количество неиспользованных доз препарата (-20 доз) — так называемый "tail-off-эффект", а ДАИ-ГФУ лишены этого недостатка.

В июле 1999 г. ДАИ, содержащие ГФУ, были одобрены и внедрены по меньшей мере в 40 странах мира. В нашей стране с 21.08.97 прекращена регистрация фреонсодержащих ДАИ, а в 2000 г. зарегистрирован фенотерол гидробромида в форме ДАИ-ГФУ-134a под торговым названием "Беротек Н".

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Национальный Институт Сердце, Легкие и Кровь. Издание № 95-3659. Январь 1995. Русская версия под редакцией акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; Прил.
2. The British guidelines on asthma management. Thorax 1998; 52: suppl. 1.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. (Формулярная система). Пульмонология 1999; Прил.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.

5. Huchon G. Metered dose inhalers: past and present: advantages and limitations. Eur. Respir. Rev. 1997; 41: 26–28.
6. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии. Пульмонология 1997; 3: 71–74.
7. Огородова Л.М. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути. Там же 1999; 1: 84–87.
8. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7: 29–31.
9. Boulet L.P. The ozone layer and metered dose inhalers. Can. Respir. J. 1998; 5: 176–179.
10. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major health and socioeconomic burden; one of the top five causes of disability and death in industrial societies. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
11. Ensuring patient care. The role of the HFC MDI. 2nd ed. Washington, D. C.: IPAC; 1999.
12. Goldberg J., Schmidt P., Freund E. et al. 12-week safety and efficacy study of fenoterol hydrobromide MDI formulated with HFA 134a or CFC in patients with asthma. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
13. Vermeulen J., Boshof L., Lowe L.S. et al. Fenoterol delivered via HFA metered dose inhaler (MDI) is as safe and effective as CFC delivery in the long-term treatment of children with asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 180S, abstr. P1267.
14. Leclerk V., Thebault J.J., Iacono P. et al. Dose-response to fenoterol MDI with non-CFC propellant HFA 134a is equivalent to CFC-MDI in patients with asthma. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
15. Huchon G., Hofbaner P., Cannizaro G. et al. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. Eur. Respir. J. 2000; 15: 663–669.
16. "Anwendungsbeobachtung". Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
17. Bateman E.D., Joubert L.R., Le Roux A.M. et al. Therapeutic equivalence of MDI formulation study in patients with asthma. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 240S, abstr. P1542.
18. Joubert J.R., Bateman E.D., Le Roux A.M. et al. Therapeutic equivalence of MDI formulations of fenoterol with HFA or CFC propellants: a dose confirmation study in patients with asthma. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
19. June D. Achieving the change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 32–34.
20. Zoidis J.D. Your metered-dose inhaler will be changing. RT Magazine 1998; 11: 27–35.
21. Molina M.J., Rowland F.S. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes, chlorine atom-catalyzed destruction of ozone. Nature 1974; 249: 810–817.
22. Stolarski R.S., Cicerone R.J. Stratospheric chlorine: a possible sink for ozone. Can. J. Chem. 1974; 52: 1610–1624.
23. Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer (Sept. 16, 1987. 26: ILM 1541). Montreal; 1987.

Поступила 19.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616-092:612.017.1-008.64]+616.89-008.441.33+613.8

К.И.Волкова, А.Н.Кокосов

СПИД, НАРКОМАНИЯ И МАТЕРИНСТВО

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ

Одной из глобальных проблем медицины в XXI веке является значительное увеличение частоты ВИЧ-инфекций и СПИДа [3,80,87]. В 1996–1997 гг. отмечен взрывной рост заболеваемости ВИЧ/СПИДа главным образом (66%) за счет "инъекционных" наркоманов молодого возраста [24,25]. Кроме того, эскалацию ВИЧ/СПИДа вызвало увеличение до 30–50% количества ВИЧ-инфицированных женщин [7,12,25], особенно наркоманок, и родившихся (до 80%) ВИЧ-инфицированных детей [1,24,36,49].

I. По данным Объединенной программы ООН по СПИДу (UNAIDS) и ВОЗ (1997, 1998), темпы роста ВИЧ/СПИДа в мире не имеют тенденции к снижению [7,24], что убедительно подтверждается данными, отраженными в табл.1.

Из табл.1 видно, что за период 1996–1998 гг. в мире число инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ) увеличилось с 22,6 до 33 млн, а к 2000 г. ожидается 40 млн инфицированных. Количество больных СПИДом за этот же период возросло с 6,4 до 13 млн человек, с увеличением к 2000 г. до

18 млн. Если ранее новый случай ВИЧ-инфекции возникал каждые 15–20 с [80], то в 1998 г. он появлялся уже каждые 5 с. Ежедневно в 1996 г. в мире инфицировалось ВИЧ 8500 человек, а в 1998 г. — уже 16 000 случаев каждый день (см. табл.1).

Около половины случаев ВИЧ-инфекции приходится на женщин. Возраст большинства вновь инфицированных — моложе 25 лет. В 1996 г. зарегистрировано 3,1 млн новых случаев ВИЧ-инфекции, из них 2,7 млн приходится на взрослых, 400 000 — на детей. От СПИДа в 1996 г. умерли 1,5 млн, из них 1,1 млн взрослые и 350 000 дети [7,24]. При этом к 2000 г., по прогнозам ВОЗ (1994) [3,80], количество больных СПИДом — последняя стадия ВИЧ-инфекции — возрастет с 13 млн (в настоящее время) до 18 млн, а общее число инфицированных составит 40 млн человек. При этом родится 5–10 млн детей, инфицированных ВИЧ [3]. По данным D.Vlohov (1997), около 10 тыс. случаев заражения происходит каждый день [82].