

Новое о лекарственных препаратах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.231/233-002-085.23.032.23

Д.Г.Солдатов, И.А.Кусакина, А.С.Соколов

НОВЫЙ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ БИОПАРОКС В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ Пульмонологии МЗ РФ, Москва

Важнейшей разновидностью лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей является аэрозольтерапия. Местное применение аэрозолей, с одной стороны, позволяет избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и развития лекарственной непереносимости, распространенных при проведении системного антибактериального лечения, а также осложнений стероидной терапии, связанных с приемом глюкокортикоидных гормонов. С другой стороны, применение аэрозолей наиболее хорошо переносится пациентами, в особенности страдающими тяжелыми хроническими формами заболеваний, и может быть длительным. С сожалением можно констатировать, что до настоящего времени врачи—пульмонологи в значительной мере ограничены в возможности использования удобных в обращении, портативных аэрозолей противовоспалительного и тем более антибактериального действия. Представляется, что образовавшуюся нишу может заполнить новый оригинальный препарат Биопарокс, производимый французской фирмой "Сервье" и зарегистрированный в России в конце 1993 г.

Биопарокс представляет собой дозированный аэрозоль, рассчитанный на 400 ингаляционных доз и снабженный насадкой для рта и носа. Препарат обладает сочетанным противовоспалительным и местным антибактериальным действием на большинство патогенных штаммов, ответственных за возникновение инфекционной патологии дыхательных путей, что достигается благодаря присутствию в его химическом составе фузафунгина. Фузафунгин — антибактериальное средство, выделенное из *Fusarium lateritium* (штамм 437) и обладающее стабильной активностью в отношении как грамположительной (*Staphylococcus spp.*, *Streptococci pyogenes*, *pneumoniae* и др.), так и грамотрицательной флоры (*Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* и др.) (табл.1) [8,16]. Особый интерес представляют противогрибковый эффект Биопарокса, наиболее выраженный в отношении *Candida albicans*, и активность против *Mycoplasma pneumoniae*, резистентной к обычной бета-лактамой антибактериальной терапии. Исследования L.Zinetti (1985) продемонстрировали, что препарат не вызывает развития прямой или перекрестной бактериальной устойчивости [16], что позволяет его широко использовать в сочетании с системной антибиотикотерапией. Терапевтический эффект препарата при инфекционных и воспалительных заболеваниях дыхательных путей реализуется благодаря микронным размерам частиц аэрозоля, 99%

которых имеют средний аэродинамический диаметр 0,8 мкм [11]. Это обуславливает оптимальное распределение частиц лекарственной субстанции на различных этапах респираторного тракта, включая синусы и мельчайшие бронхиолы. Терапевтическая концентрация препарата в дыхательных путях, достигаемая при ингаляции 4 доз аэрозоля в рот и/или по 4 в каждую половину носа через каждые 4 часа, составляет 60 мкг/мл в слизистой носа, 40 мкг/мл — трахеи и бронхов, 80 мкг/мл — в ткани легких и превышает значения МИК препарата (32 мкг/мл) [4]. Показаниями для назначения Биопарокса являются воспалительные и инфекционные заболевания дыхательных путей от синусов до бронхов: синуситы, риниты, фарингиты, ларингиты, тонзиллиты, последствия тонзилэктомии, трахеиты, трахеобронхиты, бронхиты. Мелкодисперсность аэрозоля позволяет широко использовать его при лечении хронических неспецифических заболеваний легких, протекающих с бронхообструктивным синдромом или без него. Так, попадание частиц Биопарокса в дыхательные пути у больных ХИЗЛ без бронхиальной обструкции составляет $84,45 \pm 2,43\%$, а у больных с бронхообструктивным синдромом — $82 \pm 2,86\%$ [2]. Эффективность препарата при лечении инфекционных обострений хронического бронхита (ХБ) и бронхиальной астмы (БА) была ранее убедительно продемонстрирована корректными исследованиями W.Christmann (1969), P.Marland (1971), V.Bohlau (1975), W.Wilde (1977), J.M.Cesar-Ramos (1978) [1,5,6,10,15] и оценивалась различными авторами от 60% [6] до 90,6% [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата Биопарокс в лечении инфекционных обострений ХБ и БА в России. Нами амбулаторно обследованы 40 больных (18 мужчин, 22 женщины) с легкой и средней тяжестью течения заболевания без признаков дыхательной недостаточности вне обострений. Средний возраст пациентов составил 32,4 года, курение табака отмечено у 5 больных. 25 обследованных страдали ХБ: 12 — необструктивным и 13 — обструктивным; и 15 — БА: 5 — атопической с сенсibilизацией к бытовым аллергенам и 10 — неатопической. Ранее все пациенты отмечали эпизоды инфекционных обострений в среднем два раза в год и получали системную антибактериальную терапию (перорально и парентерально) и сульфаниламиды, 23 (57,5%) больных ранее получали в период обострений глюкокортикостероидную терапию. Две группы сравнения по 18 больных в каждой из лиц, сопоставимых по нозологическим формам, среднему возрасту, полу, табачному курению, получали соответственно монотерапию сульфаниламидами и пероральными макролидами (эритромицин в дозе 1 г/сут).

Наиболее полная и быстрая элиминация возбудителя в мокроте отмечена на фоне терапии Биопароксом. Во всех группах пациентов наиболее часто инфекционное обострение заболевания было связано со *Streptococcus pneumoniae* (64,5%), *Streptococcus pyogenes* (40,8%), *Staphylococcus aureus* (60,5%). Бактериологическое исследование мокроты через 14 дней лечения Биопароксом выявило элиминацию *Streptococcus pneumoniae* в 59,7% (против 32,3% в группе пациентов, получавших лечение сульфаниламидами, и 71,3% — эритромицином), *Staphylococcus pyogenes* в 41,2% (28,7% — терапия сульфаниламидами и 37,5% — макролидами), *Staphylococcus aureus* в 63,5% (23,3% — терапия сульфаниламидами и 47,6% — эритромицином).

Т а б л и ц а 1

Спектр антибактериальной активности Биопарокса

<i>Pneumococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Streptococcus</i> (gr. A, C, D)	<i>Branhamella catarrhalis</i> (Neisseria)
<i>Staphylococcus</i>	Различные анаэробы (<i>Strept. mutans</i>)
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
+ <i>Candida albicans</i>	

Влияние Биопарокса на показатели внешнего дыхания (%) у больных с бронхообструктивным синдромом

Показатели	Биопарокс		Эритромицин		Сульфаниламиды	
	Через 1 нед.	Через 2 нед.	Через 1 нед.	Через 2 нед.	Через 1 нед.	Через 2 нед.
↑ОФВ ₂ >20%	30,1	62,8	27,1	50,4	14,7	28,9
↑П ₇₅ >20%	61,7	83,5	53,3	67,7	42,1	54,8
↑П ₅₀ >20%	50,1	68,9	32,3	44,9	27,3	33,4
↑П ₂₅ >20%	47,7	65,6	30,0	45,0	25,1	29,9

Уменьшение инфекционного воспаления в дыхательных путях на фоне терапии Биопароксом обуславливало наиболее быстрое, по сравнению с сульфаниламидами и макролидами, улучшение реологических свойств и качества мокроты пациентов, оцениваемых по пятибалльной шкале. Через 7 дней после начала терапии отмечены статистически достоверные различия между обследованными группами в характере (исчезновение гнойного секрета), уменьшении вязкости и количества экспекторированной мокроты с наиболее быстрой тенденцией к улучшению в основной группе больных. К 14-м суткам терапии уменьшение уровня секреции до ее исходных значений отмечено 90% больных в основной группе, у 73,3% — в группе пациентов, получавших эритромицин, у 75% лиц, получавших сульфаниламиды. Разжижение и просветление мокроты в основной группе отмечено в 95% наблюдений (против 77,8% в группе антибактериальной терапии и 55,6% — у пациентов, получавших сульфаниламиды). Объективное подтверждение влияния Биопарокса на улучшение характера мокроты при гнойных бронхитах было получено S.Casabianca и др. [3], исследовавшими уровень ДНК и кислых мукополисахаридов в бронхиальном секрете. Нити ДНК в мокроте являются продуктом деградации ядер лейкоцитов, а их присутствие указывает на наличие гнойного процесса в бронхиальном дереве. На фоне терапии Биопароксом авторы отмечали статистически достоверное снижение титра нитей ДНК и повышение концентрации кислых мукополисахаридов в мокроте.

Объективным показателем уменьшения воспалительного процесса слизистой респираторного тракта и реологических свойств мокроты в проведенном исследовании служило динамическое определение состояния мукоцилиарного транспорта по скорости экспекторации аутологичного гемоглобина (Солопов В.Н., 1984). Статистически достоверные различия были отмечены уже через 3 дня после начала исследования. Ускорение выведения гемоглобина реснитчатым эпителием через 7 дней лечения в среднем на 4 ч отмечено у 80% пациентов основной группы (против 37,5% — получавших сульфаниламиды и 60% — эритромицин). Подобные изменения системы мукоцилиарного транспорта на фоне терапии Биопароксом были описаны J.Greiman и др. [9], проводившим электронно-микроскопическое исследование клеток реснитчатого эпителия в ходе экспериментального воспаления бронхиального дерева, вызываемого акролеином. Этот воспалительный агент вызывает быструю атрофию ресничек, однако у пациентов, предвзительно получавших ингаляции Биопарокса, отмечалось практически полное сохранение клеток реснитчатого эпителия. Описанный защитный эффект препарата представляет особый интерес в лечении воспалительных заболеваний дыхательного тракта, так как позволяет опосредованно улучшать мукоцилиарный транспорт и способствует скорейшему восстановлению естественных механизмов защиты дыхательных путей.

Таким образом, Биопарокс обладает выраженным местным противовоспалительным и антибактериальным эффектом, однако не оказывает прямого бронхолитического действия. В то же время, уменьшая отек слизистой нижних дыхательных путей и гиперсекрецию, он может опосредованно влиять на регрессию бронхообструктивного синдрома. Известно, что сульфаниламиды и макролиды также не обладают прямым бронхолитическим эффектом; их механизм действия аналогичен таковому Биопарокса. Оценка влияния сравниваемых препаратов на показатели внешнего дыхания больных с обострением ХНЗЛ осуществлялась при проведении динамической флоуметрии. Биопарокс проявлял наиболее выраженное действие на дистальные отделы бронхиального дерева, что сопровождалось наиболее быстрым приростом показателей бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов. Через 7 суток после начала лечения у 47,7% пациентов основной группы коэффициент бронходилатации по мелким бронхам превышал 20% по отношению к исходному уровню (против 30% на фоне терапии эритромицином и 25,1% — сульфаниламидами). Выявленная дина-

мика улучшения бронхиальной проходимости сохранялась и на фоне дальнейшего лечения препаратом (табл. 2). Более выраженный эффект Биопарокса на показатели внешнего дыхания у 21 больного хроническим обструктивным бронхитом в сравнении с системной антибактериальной терапией был описан также T.Orlando и др. [12]. По-видимому, высокая эффективность Биопарокса связана с мелкодисперсностью аэрозоля, что обуславливает достижение терапевтической концентрации препарата в дистальных отделах дыхательных путей и местного лечебного эффекта.

В ранее опубликованных исследованиях [7,13,14] описаны положительные результаты лечения Биопароксом некоторых респираторных аллергических заболеваний, в частности аллергических ринитов. Эффективность препарата оценивалась различными авторами от 84,4% [5] до 98% [14]. Нами обследована группа больных, страдающих атоической БА с гиперчувствительностью к бытовым аллергенам и находящихся в стадии обострения заболевания. Возможный противоаллергический эффект препарата оценивался по изменению уровня сывороточного иммуноглобулина Е (IgE), измеряемого методом ИФА. Исходный уровень IgE у всех пациентов превышал 400 Ед/л. На фоне терапии Биопароксом отмечена незначительная тенденция к снижению концентрации сывороточного IgE к концу 2-й недели лечения, не приобретающая, однако, статистически достоверного характера. Представляется вероятным, что отмеченные изменения связаны с уменьшением воспалительного процесса в слизистой дыхательных путей и улучшением общего состояния пациентов.

В клинической картине заболевания по пятибалльной системе оценивали выраженность кашля и одышки при физической нагрузке, отдельно по трехбалльной шкале — количество хрипов в легких, а также ежедневно подсчитывали число приступов удушья и потребность в симпатомиметиках. Было показано, что интенсивность кашля достоверно быстрее снижалась в группе пациентов, получавших Биопарокс. Положительная динамика отмечалась уже в конце 1-й недели и последовательно прослеживалась в ходе дальнейшего лечения. Менее выраженные изменения были выявлены в группах сравнения, результаты лечения оказывались сравнимыми лишь к началу 3-й недели.

Одышка при физической нагрузке, являющаяся клиническим выражением обструктивного синдрома на уровне мелких и средних бронхов, достоверно быстрее регрессировала в основной группе пациентов. Отмеченная до начала лечения у 40% обследованных пациентов, она значительно снижалась уже через 7 суток лечения и выявлялась лишь у 7,5% (против 44,4% больных, получавших сульфаниламиды, и 7,5% — эритромицин).

Однонаправленно изменялась и частота приступов удушья среди больных БА в обследованных группах пациентов. После лечения в основной группе она составляла 10—15 в неделю (исходно 25—30), среди пациентов, получавших эритромицин, — 15—20 (исходно 30—35), сульфаниламиды — 15—20 (исходно 25—30).

Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, удобства его использования и практическое отсутствие нежелательных побочных эффектов. Лишь в 1 (2,5%) наблюдении отмечено появление сухости во рту, что послужило причиной его отмены.

Выявленные клинические изменения в ходе лечения Биопароксом позволяют утверждать, что препарат оказывает эффективное местное противовоспалительное и антибактериальное действие на слизистую дыхательных путей, сравнимое с действием системной антибактериальной и сульфаниламидной терапии, опосредованно улучшает мукоцилиарный транспорт. Представляется, что аэрозольный способ введения частиц, обладающих высокой проницаемостью в дистальные отделы бронхиального дерева, является важнейшим фактором, определяющим эффективность Биопарокса. Отсутствие гастроинтестинального барьера, извращенного метаболизма лекарственных средств из-за патологии желудочно-кишечного тракта является очевидным аргументом в пользу Биопарокса. Мелкодисперсность аэрозоля позво-

ляет рекомендовать его при лечении заболеваний, протекающих с развитием бронхообструктивного синдрома. Биопарокс удобен в обращении, вызывает минимальные побочные эффекты и хорошо переносится пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bohlau V. Beitrag zur antibiotischen Aerosol-therapie der chronischen Bronchitis // Med. Welt.— 1975.— Bd 15, № 8.— S.8—12.
2. Bouchikhi A., Becquemin M.H., Harpey C., Roy M., Teillac A. Fusafungine: aerosol droplet features and total deposition in obstructive and healthy subjects' airways // J.Aerosol Med.— 1988.— Vol.3, № 1.— P.246.
3. Casabianca S., Meyer O. Demonstration objective de l'activite de Locabiotol Pressurise dans les bronchopneumopathies chroniques par l'analyse des stigmates biochimiques de l'infection dans l'expectoration // C.R. Ther. Pharmacol. Clin.— 1985.— Vol.111, № 32.— P.29—37.
4. Castagne I. Actualites sur Locabiotol Pressurise // Drugs and Dis.— 1990.— Vol.6, № 1.— P.113—119.
5. Cesar-Ramos J.M., Trindade J.C., Ribeiro L., Ferreira N. Essai d'un antibiotique et anti-inflammatoire local (Locabiotol Pressurise) dans le traitement et la composante infectieuse sino-bronchique chez des enfants asthmiques // Progr. Méd.— 1978.— Vol.89, № 7.— P.336—339.
6. Christmann W. Locabiotol Pressurise dans les traitements des pousses aigues des bronchites chroniques // Gaz. Med. France.— 1969.— № 6.— P.32—34.
7. Deschamps V. Interet therapeutique de Locabiotol Pressurise dans les manifestations des allergies respiratoires // J. Am. Med. Assoc.— 1989.— Vol.19, Suppl.Spec. № 97.— P.17—21.
8. German A. Les proprietes antibiotiques de la fusafungine // Impact Med.— 1984.— Suppl.115.— P.6—9.
9. Gremain J., Duhaute J., Lechaire J.P., Du Boistesselin R. Les lesions bronchiques experimentales et leur prevention par la fusafungine. Etude ultrastructurale (transmission et balayage) // Gaz. Med. France.— 1983.— Vol.90, № 31.— P.3160—3164.
10. Marland P. Place de Locabiotol Pressurise dans les pousses infectieuses hivernales des insuffisants respiratoires chroniques. Etude clinique et bacteriologique // Med. Interne.— 1971.— Vol.6, № 15.— P.56—63.
11. Masse R. Deposition de l'aerosol Locabiotol Pressurise // Impact Med.— 1984.— Suppl.115.— P.10—12.
12. Orlando T., Maccario G., Bandiera F. Evaluation de l'action de la fusafungine dans le traitement de la bronchite chronique au premier et au second stades // Clin. Ther.— 1981.— Vol.98, № 3.— P.535—544.
13. Sultana B. Une therapeutique polyvalente des allergies nasosinusiennes: etude chez l'enfant du 2 age // Cah. ORL.— 1972.— Suppl. juin.— P.53—57.
14. Therond C. Action therapeutique d'un nouvel antibiotique local, anti-inflammatoire dans la lutte contre la surinfection des allergies respiratoires infantiles // Presse Med.— 1967.— Vol.11, № 5.— P.553—554.
15. Wilde W. Nouvelles methodes d'etudes des infections bronchiques chroniques. Demonstration objective de l'activite d'un aerosol antibiotique // Notabene Med.— 1977.— Vol.7, № 11.— P.5—11.
16. Zinetti L. Interet therapeutique de Locabiotol Pressurise dans les infections broncho-pulmonaires: une approche pharmacologique // C.R. Ther. Pharmacol. Clin.— 1985.— Vol.111, № 32.— P.19—23.

Поступила 20.04.94.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" в 1993 г.

Передовые статьи

- Левашев Ю.Н. Итоги научно-практической деятельности отдела хирургии и трансплантации легких за 25 лет. 2, 13
- Путлов Н.В. Совершенствование представлений об основных нозологических формах в пульмонологии за последние 25 лет. 2, 6
- Самильчук Е.И. Генная терапия наследственных заболеваний — реальность и перспективы. 1, 6
- Тыщевский В.И. Итоги и перспективы научно-организационной деятельности НИИ Пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург. 2, 11
- Хадарцев А.А. Медико-технологическая политика промышленных регионов. 3, 6
- Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии. 4, 6

Оригинальные исследования

- Айсанов З.Р. см. Чучалин А.Г.
- Алгасин А.И., Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д. Распространенность болезней органов дыхания среди жителей районов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в ходе ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. 4, 81
- Алгасин А.И. см. Шойхет Я.Н.
- Алиева К.М., Татарский А.Р., Арсеньева Е.Н., Быкова Л.П., Круглый Б.И., Пинелит В.Г., Чучалин А.Г. Содержание фактора активации тромбоцитов в плазме крови больных бронхиальной астмой. Влияние тромбоцитафереза. 3, 29
- Алиева К.М. см. Татарский А.Р.
- Алиева К.М. см. Черняев А.Л.
- Анохин В.Н. см. Переслегин И.А.
- Арефьева З.С. см. Кутыков В.А.
- Арсеньева Е.Н. см. Алиева К.М.
- Афиногенов Г.Е. см. Лебедева Е.С.
- Бажанов А.А. см. Орлова Г.П.
- Бажанов А.А. см. Сесь Т.П.
- Базилевич Н.В. см. Новиков Ю.К.
- Байдер Л.М. см. Чучалин А.Г.
- Балаболкин И.И., Белоусов Ю.Б., Ширяева И.С., Китарева Г.С., Холодов Л.Е. Терапевтическая эффективность и фармакокинетика теопека у детей с бронхиальной астмой. 3, 47

- Баранова И.А., Орлов С.Н., Петруняк В.В., Покудин Н.И., Кубатиев А.А., Чучалин А.Г. АТФазная активность эритроцитов больных бронхиальной астмой: влияние кальцитрина. 1, 53
- Белов А.М., Мадаева И.М., Мамян В.З. Роль сна в патогенезе ночной астмы. 1, 16
- Белоусов Ю.Б. см. Балаболкин И.И.
- Белоусов Ю.Б. см. Саликова В.В.
- Березин Ю.Д. см. Герасин В.А.
- Бизюкин А.В., Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К. Свободнорадикальные процессы на отдаленных сроках радиационного воздействия. 4, 67
- Блинова Т.В. Взаимосвязь мутации дельта F508 с особенностями иммунореактивности у больных муковисцидозом. 2, 56
- Бобков Е.В. см. Татарский А.Р.
- Бодрова Т.Н., Тетеньев Ф.Ф. К вопросу о патогенезе одышки. 1, 14
- Борохов А.И. см. Козырев О.А.
- Булычев А.Г. см. Лебедева Е.С.
- Булычев А.Г. см. Поляков В.В.
- Булычев А.Г. см. Сесь Т.П.
- Буравков С.В. см. Грובה О.М.
- Быкова Л.П. см. Алиева К.М.
- Варламов В.В. см. Лисочкин Б.Г.
- Величковский Б.Т. см. Кругликов Г.Г.
- Вишнякова Л.А. Роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний органов дыхательной системы. 2, 17
- Власов П.А., Квачева Ю.Е. Патоморфологическое исследование легочных инфекционных осложнений острой лучевой болезни у лиц, погибших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. 4, 23
- Воробьев П.А. см. Дворецкий Л.И.
- Воронина Л.М., Черняев А.Л. Цитобактериоскопическая оценка воспаления в легких при хроническом бронхите. 3, 60
- Воронина Л.М. см. Черняев А.Л.
- Гавриленко Л.Н. см. Цой А.Н.
- Гасанов Н.К. см. Шмелев Е.И.
- Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Желенина Л.А. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения. 2, 52