

педиатрии — экологическая пульмонология и аллергия. При этом следует иметь в виду не только «общественные», но и «домашние» загрязнения, что еще более расширяет рамки проблемы.

Итак, легочная патология у детей — крупная проблема современной педиатрии и составная часть общей пульмонологии.

Оригинальные исследования

© ЛАССЕ ЛЕХТОНЕН, 1992

УДК 616.248-085.234.032.2

Лассе Лехтонен

ИНГАЛЯЦИЯ АЭРОЗОЛЯ ПРЕПАРАТА БЕКЛОМЕТ (ДИПРОПИОНАТ БЕКЛОМЕТАЗОНА) В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Фирма «Orion Pharmaceutica», Espoo, Finland

Хроническое воспаление дыхательных путей играет важную роль в развитии бронхиальной гиперчувствительности и астмы. Освобождение из различных клеток медиаторов, участвующих в патогенезе воспаления дыхательных путей, ведет к спазму бронхов, секреции слизи и отеку бронхиальных путей. Кортикостероиды способны понижать количество медиаторов, продуцируемых клетками различных типов, участвующих в этом процессе.

Для стероидов, вводимых в организм путем ингаляции, не характерны побочные эффекты, возникающие при других способах введения, когда происходит воздействие на весь организм (повышенная чувствительность к инфекциям, задержка натрия и воды в организме, приводящая к отекам и повышению давления, ухудшение заживляемости ран, обострение язвы желудка, остеопороз и др.). Следовательно, ингалируемые стероиды могут считаться одними из наиболее важных терапевтических агентов при лечении астмы [1]. Дипропионат беклометазона (ДПБ) в виде аэрозоля для ингаляции в течение нескольких лет используется для лечения астмы. Он доказал свою безопасность и эффективность при лечении и рекомендуется как одно из базовых терапевтических средств.

Механизм действия

Механизм действия ДПБ аналогичен подобным механизмам других искусственных стероидов. В тесте на сокращение сосудов кожи чело-

века ДПБ показал высокую топическую активность (примерно в 3600 раз выше, чем у кортизола [2]). Препарат активнее изоникотината дексаметазона и ацетонида триамцинолона, также используемых для ингаляций, однако в 2—3 раза менее активен, чем будезонид [3]. Общая (системная) глюкокортикоидная активность ингалированного ДПБ, измеренная по изменению концентрации кортизола в плазме, выше, чем у будезонида. Доза в 800 мкг ДПБ вызывала уменьшение уровня суточного синтеза кортизола на 20 % (измерялась площадь под кривой), в то время как будезонида для получения такого эффекта требовалось больше. В том случае, когда сравнивались большие дозы обоих препаратов (ДПБ 1500 мкг/сут, будезонид 1600 мкг/сут), их влияние на содержание кортизола было примерно одинаковым [4]. У взрослых пациентов средний уровень содержания кортизола в плазме крови оставался нормальным, когда дозы ДПБ, введенного путем ингаляции, не превышали 1500—1600 мкг/сут [4—7]. Вероятно, использование «спейсера» уменьшает адреносупрессивный эффект больших доз ингалированного ДПБ [8], и, следовательно, доза до 2000 мкг/сут ДПБ, введенная со «спейсером», не должна вызывать сильной адреносупрессии. Лучше использовать большие объемы «спейсера», так как при применении высоких доз будезонида со «спейсером» наблюдается некоторая адренальная супрессия [4].

У детей суточная доза больше 400 мкг/сут может привести к адреносупрессии [9, 10], хотя

иногда возможно использование дозы до 1200 мкг/сут без заметной супрессии. В любом случае, по сравнению с пероральной терапией, ингалированный ДПБ даже у детей приводит к значительно меньшим нарушениям [12].

Ингалированный ДПБ в дозах не выше 2000 мкг/сут не влияет на глюкозный баланс и липидный метаболизм (у здоровых добровольцев или у диабетических больных) [15]. Этот препарат, введенный посредством ингаляции, совсем или почти совсем не влияет на результаты анализа крови и иммунный статус организма. В некоторых работах отмечалось незначительное уменьшение количества эозинофилов в крови [17, 18], которые у больных астмой часто присутствуют в большом количестве [19]. Количество лимфоцитов (именно лимфоциты наиболее чувствительны к влиянию кортикостероидов) начинало уменьшаться при дозах 300 мкг/сут и больше, однако в допустимых пределах [2, 3, 17].

Хотя единичный прием дозы ДПБ не подавлял непосредственной антигениндуцированной астматической и носовой реакции типа 1, регулярный прием препарата в течение одной недели до аллергической реакции подавлял подобные реакции у некоторых пациентов [20]. ДПБ более эффективен, чем хромогликат натрия, для предотвращения неспецифической бронхиальной гиперреактивности при карбахолиновой стимуляции у детей, больных астмой [21], или при гистаминовой стимуляции у взрослых больных [22]. Более того, препарат может предотвратить позднюю астматическую реакцию, повышает реактивность дыхательных путей у субъектов с чувствительностью к диизоцианату толуена, стимулированных метохолоном [23], и уменьшает бронхореактивность, вызываемую атмосферными условиями (туман) у астматиков [24].

Фармакокинетика

Оптимальный диаметр ингалируемых частиц, при котором они достигают нижних дыхательных путей, составляет 0,5—7 мкм. В аэрозольных препаратах Бекломета («Orion Pharmaceutica», Espoo, Finland) 80 % частиц лекарства имеют диаметр меньше 5 мкм. Если лекарство попадает из распылителя непосредственно в дыхательные пути, около 10 % распыленного препарата достигает легких, а большая часть лекарства остается в верхних дыхательных путях и во рту. Оседание на поверхности гортани не производит заметного эффекта. Если использовать «спейсер», то большая часть лекарства попадает по назначению, так как «спейсер» препятствует оседанию лекарства на слизистой оболочке рта, мягкого и твердого неба. Имеются данные, что использование «спейсера» увеличивает количество лекарства, достигающего легких [25, 26].

При использовании терапевтических доз лишь незначительное количество препарата всасы-

вается из легких. Гораздо большее количество успешно всасывается через пищеварительную систему при пероральном приеме. Перорально усваивается до 90 % лекарства [27]. Его активность, однако, низка, т. е. происходит метаблическая инактивация при прохождении через печень. После орального приема 4 мг суспензии ДПБ максимальный уровень препарата в плазме крови (20 нг/мл) достигается через 3—5 часов.

Водный раствор ДПБ метаболизируется до монопропионат бексметазона и беклометазона [28]. В экспериментах с радиоактивной меткой большая часть (64 %) активности экскретировалась вместе с калом (при внутривенном введении), возможно, через желчный пузырь. После быстрого исчезновения активности из плазмы период полураспада второй фазы составлял около 15 часов [29].

Терапевтическая эффективность

Сравнение с плацебо

В ранних экспериментах с использованием ингаляций ДПБ препарат позволил эффективно снижать количество пероральных стероидов астматикам, нуждающимся в приеме стероидных средств. 158 подобных пациентов проходили курс лечения ингалированным ДПБ, а также плацебо в течение 24 недель. Около 80 % больных смогли с самого начала отказаться от приема стероидов per os и около 60 % снизили суточную дозу стероидов, достигнув дозы ДПБ 400—800 мкг/сут. С помощью ДПБ было достигнуто снижение суточной дозы преднизона на 8 мг (первоначально 8,4—8,6 мг/сут), в то время как в группе, принимавшей плацебо, снижение составило всего 5 мг [30]. В другой работе (108 пациентов) описывается снижение оральных доз преднизона на 55—88 % после 28 недель приема 800 мкг/сут ДПБ и на 18—59 % при приеме 400 мкг/сут. Сильнее всего снизить дозу стероида удалось для пациентов, получавших первоначально 5—9 мг преднизона в сутки [31]. Снижение дозы преднизона в группе, принимавшей плацебо, колебалось между 10 и 28 %.

Сравнительные эксперименты

Кроме плацебо, ДПБ сравнивали с различными антиастматическими средствами, в основном из группы ингалируемых препаратов. В работе J. P. Girard et al. [32] ДПБ (150 мкг q.i.d.) сравнивали с ингалируемым изоникотинатом дексаметазона (375 мкг q.i.d.). Изоникотинат дексаметазона одним из первых был использован в клинической практике для ингаляций. В одиночной случайной выборке участвовали 20 пациентов. ДПБ показал лучшие результаты по сравнению с изоникотинатом дексаметазона как для

Постановка и проведение сравнительного исследования лечения ДПБ и будезонидом больных астмой

Литературный источник	Число больных (диагноз)	Препарат, дозы, мкг/день	Продолжительность, недели	Постановка исследования	Критерии анализа	Результаты в целом
Björkander et al. (1982)	12 (sd умерен. астма)	BDP400 Bud400	2	г, рс, со	PEF, FEV ₁ , VC ежедн. карты	Подобные
Ebden et al. (1987)	28 (nsd, бр. астма)	BDP1500 Bud1600	6	г, db, со	PEF, FEV ₁ , VC ежедн. карты	»
Rafferty et al. (1985)	26 (sd, бр. астма)	BDP400 Bud400	8	г, db, со	PEF, FEV ₁ , VC ежедн. карты, запись симптомов	»
Rosenhall et al. (1982)	23 (sd, тяжелая бр. астма)	BDP400 Bud200 Bud800	2	г, оrep, со	PEF, FEV ₁ , VC ежедн. карты	»
Stiksa et al. (1982)	27 (sd, тяжелая бр. астма)	BDP800 Bud800	2	г, оrep, со	PEF, ежедн. карты	»
Willey et al. (1982)	30 (nsd, бр. астма)	BDP400 Bud400	4	г, db, со	PEF, ежедн. карты FEV ₁ , FVC	»

Примечание. sd — стероидозависимые, nsd — нестероидозависимые, BDP — ДПБ, Bud — будезонид, г — рандомизированное, рс — плацебо контроль, со — перекрестное, db — двойное слепое исследование, PEF — максимальная скорость выдоха, FEV₁ — форсированный объем выдоха/с, FVC — ЖЕЛ.

максимальных скоростей выдоха, так и по общей оценке исследователей. В работе Y. Salorinne and L. Klemetti [33] ДПБ сравнивался с изоникотинатом дексаметазона в перекрестной выборке из 8 пациентов. Разница в эффективности между ДПБ в дозе 200—400 мкг/сут и изоникотинатом дексаметазона в дозе 500—1000 мкг/сут не была обнаружена.

В исследовании ВТТА [30] ДПБ сравнивался с ингалируемым валератом бетаметазона и плацебо у 131 пациента, получавших постоянные дозы преднизона перорально, а также тех, кто мог вообще не принимать стероиды орально. Не было выявлено различий между пациентами, получавшими ДПБ, и пациентами, получавшими валерат бетаметазона. Пациенты, получавшие плацебо, принимали более высокие дозы стероидов орально, что, однако, позволяло снимать симптомы заболевания так же эффективно, как и при ингаляциях.

В недавних исследованиях ингалируемый ДПБ сравнивался с будезонидом. Результаты исследований представлены в табл. 1.

ДПБ, будезонид и плацебо сравнивались в работе J. Björkander et al. [34]. 17 больных с астмой участвовали в случайной перекрестной выборке. Оба препарата превосходили плацебо по эффекту повышения объема форсированного выдоха в одну секунду (FEV₁). ДПБ существенно повышал как утреннее, так и вечернее значения PEF.

В работе L. Rosenhall et al. [35] ДПБ и будезонид сравнивались на примере пациентов, требующих пероральной стероидной терапии. Исследовались значения PEF у 23 пациентов во время приема больших доз преднизолон перорально

(30 мг/сут), а также во время ингалирования будезонида (200—800 мкг/сут) или ДПБ (400 мкг/сут). Перорально стероид давался для демонстрации максимального антиастматического эффекта. После этого назначались в случайном порядке ингалируемые стероиды (каждый по две недели). После лечения преднизолоном для его удаления пациенты одну неделю не получали никаких лекарств, однако при переходе от одного ингалируемого стероида к другому промежутков не было. Ингалируемые стероиды оказывали большее влияние на значение PEF, чем пероральные стероиды. Между действием ДПБ и действием будезонида в разных дозах не было замечено различий. Продолжение этой работы заключалось в исследовании последствий замены будезонида ДПБ у 31 пациента. Начальная доза ДПБ составляла 400 мкг/сут. У пациентов, получавших в течение нескольких лет среднюю дозу будезонида 1060 мкг/сут, наблюдалось дальнейшее уменьшение суточного потребления преднизолон на 6,5 мг.

В начале исследования G. Stiksa et al. [36] сравнивались будезонид и ДПБ в дозе 200 мкг q.i.d. и сроке лечения две недели. Между двумя препаратами лечения (будезонид и ДПБ) не было промежутка. Участвовали 27 пациентов. Оба препарата были одинаково эффективны при купировании симптомов астмы и влиянии на утренние значения PEF.

В двойной случайной перекрестной выборке в работе R. F. Willey et al. [37] действие ДПБ в дозе 100 мкг q.i.d. сравнивалось с действием будезонида в дозе 200 мкг. Последний давался два раза в сутки с использованием «спейсера». Участвовали 30 амбулаторных пациентов-астма-

тиков. Будезонид был более эффективен при повышении значений FEV₁. Однако существенных клинических различий между двумя препаратами не было выявлено.

Исследование P. Rafferty et al. [38] было посвящено сравнению ДПБ 400 мкг/сут с будезонидом 400 мкг/сут (перекрестная случайная выборка). Результаты показали, что ДПБ более эффективен при уменьшении дозы оральных стероидов, чем будезонид (среднее уменьшение дозы преднизона составляло 2,65 мг и 1,8 мг для ДПБ и будезонида соответственно). Функциональные легочные тесты (PEF и FEV₁) не выявили разницы между препаратами.

P. Ebden et al. [4] сравнивали высокие дозы ДПБ (1500 мкг/сут) с высокими дозами будезонида (1600 мкг/сут) у 28 пациентов с хронической астмой. Влияние на астматические симптомы, значения PEF, FEV₁, влияние на форсированный жизненный объем после 6 месяцев лечения было одинаковым, несмотря на то, что будезонид, а не ДПБ, вводился с использованием «спейсера».

Долговременное использование

Появились работы, описывающие лечение ингаляциями ДПБ в течение 10 лет. В работе M. C. S. Kennedy et al. [39] 100 пациентов-астматиков получали ингаляции ДПБ с 1971 по 1981 год. Первоначальный антиастматический эффект ДПБ сохранялся на протяжении всего срока лечения. В выборке больных за это время умерли 8 человек, но ни одна смерть не была связана с применением препарата. В работе I. Broder et al. [40] описываются 32 пациента-астматика, зависимых от получения пероральных стероидов и подвергнутых лечению ингаляциями ДПБ в течение 4—8 лет. 78 % больных смогли прекратить или существенно уменьшить необходимость в приеме стероидов системного действия во время этого длительного срока. Результаты исследований показывают, что действие ингалируемого ДПБ сохраняется при длительном применении и не порождает проблем, возникающих при долговременном потреблении оральных стероидов.

Использование в детской практике

Поскольку возникновение астмы у детей часто связано с аллергическим компонентом, ингалируемые стероиды используются для лечения детей реже, чем у взрослых астматиков. Однако во многих случаях, когда антиаллергическое лечение неэффективно, ингалируемые стероиды могут использоваться при лечении детей. Имеется несколько работ об эффективности ингаляций ДПБ при детской и юношеской астме. Результаты, однако, значительно больше различаются между собой, чем подобные данные у взрослых больных,

что связано с трудностями ингаляционных процессов у детей, мешающими эффективному использованию аэрозолей. Использование «спейсера», как показано в некоторых работах, обычно улучшает клинические результаты.

В исследовании H. M. Brown и G. Storey [41] принимал участие 31 ребенок в возрасте от 2,5 до 16 лет, страдающий аллергической астмой. Лечение проводилось ингаляциями ДПБ 400—600 мкг/сут до 20 месяцев. Скорость PEF повысилась у всех пациентов, хотя нормальные значения не были достигнуты. У пациентов, зависимых прежде от приема системных стероидов, скорость роста была нормализована, что говорит о слабом общем влиянии ингалируемого ДПБ на организм в целом.

W. Dickson et al. [42] изучали действие ингаляций ДПБ у 25 детей, страдающих тяжелой астмой. Возраст больных 5—16 лет. 21 пациент, прежде зависимый от приема стероидов системного действия, смог прекратить их прием, принимая ДПБ в дозах 100—200 мкг/сут дважды в день в течение 4 месяцев.

В работе J. Lovera et al. [43] описывается лечение 42 постоянно страдающих астмой детей с помощью ингаляции ДПБ в дозе 400 мкг/сут в течение 12 недель. Возраст пациентов 6—20 лет. Во время лечения оказалось возможным отказаться от системных стероидов. Несколько пациентов, для которых прием стероидов был необязателен, получали в течение 6 недель плацебо. Легочные функции улучшились у тех пациентов, которые получали ДПБ, но не плацебо. Адренальная супрессия не наблюдалась даже тогда, когда лечение продолжалось до 22 недель. J. M. Smith [44] изучал двойную случайную выборку из 40 пациентов в возрасте 5—20 лет, принимавших ДПБ и плацебо. У пациентов, принимавших ДПБ, наблюдалось существенное улучшение как по общей оценке, так и по снижению потребления системных стероидов.

S. Godfrey и P. Konig [45] показали, что дети в возрасте от 4 до 15 лет могут получать ингаляции ДПБ до 800 мкг/сут длительное время (13—20 месяцев), причем эффекты замедления роста и адренальной супрессии отсутствуют. Следует заметить, однако, что большинство детей до ингаляций ДПБ получали системные стероиды. Сходные результаты были получены K. Kerrebijn [46] при лечении 30 детей с астмой на протяжении 18-месячного курса. Максимальная доза ДПБ составляла 300 мкг/сут.

Имеются сравнительные данные об использовании ингаляций ДПБ и будезонида в лечении детской астмы. В большинстве работ, однако, аэрозоли будезонида использовались вместе со «спейсером», в то время как в лечении ДПБ «спейсер» не применялся, что делает сравнение результатов затруднительным [47, 48]. В перекрестной выборке (C. Springer et al. [10]), где оба препарата были использованы без «спейсе-

Обобщенные данные испытаний введения высоких доз BDP (1500—2500 мкг/день)

Литературные источники	Число больных	Максимальная доза, мкг/день	Продолжительность	Критерии эффективности	Критерии оценки	Побочные реакции	Функция надпочечников
Brown et al. (1990)	12	2500 (ингалятор)	9 дн. — 8 нед.	ND	ND	ND	Нормализация ответа повыш. стимул. у 75 % больных
Ebden et al. (1986)	28	1500	6 нед.	Легочн. ф-ция, оценка астмы	Без изменен.	Фарингит 7 %	S-кортизол значительно снижен
Erancis (1984)	8	2000	1 мес. — 8 лет (ретроспект.)	ND	ND	ND	Нет заметного снижения с тетракозатрин-тестом
Gaddie et al. (1973)	15	1600	28 дн.	Легочн. ф-ция	Без изменен.	ND	Снижен ответ тетракозатрин-теста
Karalus et al. (1987)	120	2000	6 мес. (ретроспект.)	Оральн. стероиды, легочн. ф-ция, оценка астмы	79 % сниж. стероидов 69 % клин. улучшение	ND	ND
Smith, Hodson (1983)	293	2000	36 мес.* (ретроспект.)	Оральн. стероиды, астм. нетруд.	66 % сниж. стероидов, 62 % клин. улучшение	Молочница 12 %	ND
Smith, Hodson (1983)	54	2000	6—60 мес.	ND	ND	ND	91 % нормализовался S-кортизол при BDP (1500 мкг/день)
Tarlo et al. (1988)	40	2000	6 мес.	Оральн. стероиды, легочн. ф-ция, оценка астмы	Ср. снижение стероидов 57 %	Молочница 8 %, дисфония 31 %, фарингит 31 %	Признаки гиперкортицизма у 9 % больных
Toogood et al. (1977)	36	1600	26 нед.	Легочн. ф-ция, оценка астмы, астм. нетруд.	60 % бес-симпт.	Молочница 8 %, фарингит 49 %	S-кортизол значительно снижен при BDP (>800 мкг/д.)

Примечание. ND — не определяется, звездочка — средняя длительность введения высокой дозы.

ра», они оказались одинаково эффективными.

В представленных работах имеются лишь очень ограниченные данные о детях младше 6 лет, получавших ингаляции ДПБ. Поскольку для маленьких детей затруднительно правильно использовать аэрозольные препараты, их не рекомендуется назначать пациентам младше 6 лет.

Дозировка

H. Tukiainen et al. [49] показали на материале 30 пациентов, нуждающихся в приеме стероидов, что в случае приема Бекломета два раза в сутки по сравнению с приемом четыре раза эффективность не снижается. Другие исследования также подтверждают, что прием ингаляций ДПБ два раза в сутки совпадает по эффективности с приемом такой же дозы (400 мкг/сут) четыре раза в сутки для пациентов со стабильной астмой [50—52]. Неизвестно, однако, остаются ли эти данные верными для пациентов с нестабильной астмой.

Обычная терапевтическая доза ингаляции ДПБ при лечении астмы составляет 100 мкг 3—4 раза в сутки или 250 мкг два раза в сутки для взрослых и от 50 до 100 мкг 2—4 раза в сутки для детей [25].

Хотя в ранних исследованиях не удалось обнаружить существенной пользы от повышения дозы ДПБ примерно до 800 мкг/сут [5], недавние работы продемонстрировали, что некоторые взрослые пациенты, страдающие тяжелой хронической астмой, которым не помогало лечение ДПБ в дозе 400 мкг/сут, почувствовали улучшение при повышении дозы аэрозоля ДПБ (табл. 2).

В двойной случайной перекрестной выборке больных в работе J. Toogood et al. [18] эффект от повышения доз ДПБ сравнивался с плацебо. Выборку составляли 34 пациента, нуждающиеся в приеме стероидов и имеющие плохо поддающуюся терапии хроническую астму. Повышение дозы ДПБ до 1600 мкг/сут снимало астматические симптомы и улучшало легочные функции. У пациентов, получавших 2000 мкг/сут [53], наступало значительное улучшение, хотя при дли-

тельной терапии наблюдалась некоторая адренальная супрессия. «Спейсеры» не использовались. В ретроспективном эксперименте при изменении дозы ДПБ с 50 мкг/доза до 250 мкг/доза у 162 пациентов, нуждающихся в приеме стероидов, наблюдалось уменьшение примерно на 5,5 мг дневной дозы преднизолона при достижении суточных доз ДПБ 1000—2000 мкг/сут. Опыты N. C. Karalus et al. [54] были поставлены аналогично. Среднее уменьшение дозы преднизолона составляло 5,2 мг у 65 пациентов, чья средняя доза ДПБ повышалась с 465 мкг/сут до 1490 мкг/сут. S. M. Tarlo et al. [55] сравнивали ДПБ при дозировке 2000 мкг/сут с обычной дозировкой 800 мкг/сут на протяжении 6 месяцев. При обеих дозировках удавалось снизить дозу оральных кортикостероидов, но группа, получавшая более высокую дозу, продемонстрировала в конце эксперимента существенно лучший объем форсированного выдоха в одну секунду (FEV_1) и максимальную скорость выдоха (PEF).

В клинической практике рекомендуется повышать дозу ингаляций ДПБ до 1000—1500 мкг/сут во время обострения болезни. Не имеется, однако, данных о долговременном действии больших доз ингалируемых стероидов. Не следует поэтому завышать дозы. В том случае, если повышенные дозы ингаляций стероидов не снимают астматических симптомов, рекомендуется использовать пульс-терапию с применением стероидов системного действия. Не имеется сведений о том, дает ли увеличение дозы ингалируемых стероидов большие преимущества для пациентов, уже принимающих стероиды орально, но терапевтический эффект и снижение доз системных стероидов достигаются уже при суточных дозах ДПБ около 300—400 мкг.

Побочные эффекты

Наиболее часто в качестве побочных эффектов действия ингаляций ДПБ в течение долгого времени встречаются орофарингеальный кандидоз, охриплость и/или воспаление горла [33, 56, 57]. Кандидозный стоматит редко представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку обычно его можно вылечить, используя местные противогрибковые препараты, что позволяет не прерывать основной терапии. Распространенность охриплости и воспаления горла, как и в случае орофарингеального кандидоза, варьирует в различных работах, частично из-за разных методов выявления побочных эффектов [58]. Дисфония (иногда персистирующая и тяжелая) отмечалась у нескольких пациентов, получавших ингаляции ДПБ. Была показана прямая зависимость этого эффекта, а также хронического голосового стресса от применения ингаляций ДПБ [57]. Бронхоспазм [59, 60], кашель [61, 62] и одышка [63] наблюдались у не-

которых пациентов, получавших ингаляции ДПБ, особенно у астматиков с гиперчувствительными дыхательными путями. Иногда после ингаляций ДПБ наблюдалась эозинофильная пневмония [64, 65].

Гистологические и электронномикроскопические исследования слизистой бронхов, а также гистологические исследования слизистой носовой полости, взятой у пациентов, которые в течение нескольких лет получали ДПБ, показали отсутствие повреждений от препарата [40, 66, 67].

Первые несколько лет после начала использования ингаляций ДПБ высказывались замечания о том, что препарат может вызывать повышение частоты респираторных инфекций. Однако специальные исследования не выявили никаких данных о повышении частоты легочных инфекционных заболеваний в течение долгого времени действия препарата [39]. Однако, благодаря повышенной колонизации *Candida albicans*, локализованные инфекции часто возникают в ротовой полости и иногда в пищеводе пациентов, получающих ингаляции ДПБ. Кандидозный эзофагит наблюдался обычно у пациентов, получавших одновременно преднизон перорально и ингаляции ДПБ. В большинстве случаев, кроме ДПБ-терапии, были отмечены другие предрасполагающие факторы [68].

В дополнение к бронхоспазму, иногда после оральной ингаляции или ингаляции в носовую полость ДПБ, наблюдались реакции непосредственной или замедленной гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, сыпь и крапивница.

Ингалированный ДПБ, действуя как экзогенный кортикостероид, может влиять на тесты, связанные с измерением содержания эндогенных кортикостероидов. У пациентов, получавших высокие дозы ДПБ в ингаляциях, может отмечаться снижение уровня кортизола в плазме. Тесты, направленные на измерение функции надпочечников (тест с метирапоном, тест с тетракозатрином, тест на стимуляцию АКТГ и инсулиновый стрессовый тест), могут давать пониженные значения. Ингаляция ДПБ может понизить содержание эозинофилов в крови, которое часто повышено у астматиков.

Заключение

В последнее десятилетие было опубликовано множество работ, подтвердивших эффективность приема кортикостероидов в ингаляции при лечении астмы как у пациентов, нуждающихся в приеме стероидов, так и у не требующих постоянного их приема. В клинических исследованиях Бекломет хорошо переносился пациентами и показал по меньшей мере такую же эффективность, как и другие ингалируемые кортикостероиды.

Наблюдения за долговременным применением препарата и последствиями такого лечения показали, что начальный ответ, достигаемый после нескольких недель применения ингаляций ДПБ, поддерживается у многих пациентов в течение долгого времени. Это приводит к тому, что после замены стероидов системного действия на стероиды в ингаляции у пациентов, зависимых от приема кортикостероидов, редко требуется повторное назначение непрерывного курса системных стероидов общего действия. Ингалируемые кортикостероиды могут справляться с симптомами астмы более эффективно, чем ингалируемые бета-миметики, кроме того их применение не связано с повышением смертности пациентов [69]. Эти препараты играют в терапии астмы в целом очень важную роль.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for the management of asthma // Brit. med. J.—1990.—Vol. 301.—P. 771—800.
- Harris D. M. // Postgrad. med. J.—1975.—Vol. 51, Suppl. 4.—P. 20—25.
- Johansson S.-A., Andersson K.-E., Brattsand R. et al. // Europ. J. clin. Pharmacol.—1982.—Vol. 22.—P. 523—529.
- Ebden P., Jenkins A., Houston G., Davies B. H. // Thorax.—1986.—Vol. 41.—P. 869—874.
- Gaddie J., Petrie G. R., Reid W. et al. // Lancet.—1973.—Vol. 2.—P. 280—281.
- Francis R. S. // Clin. Allergy.—1984.—Vol. 14.—P. 49—53.
- Smith M. J., Hodson M. E. // Thorax.—1983.—Vol. 36.—P. 676—681.
- Brown P. H., Blundell G., Greening A. P., Crompton G. K. // Ibid.—1990.—Vol. 45.—P. 736—739.
- Wyatt R., Waschek J., Weinberger M., Sherman B. // New Engl. J. Med.—1978.—Vol. 299.—P. 1387—1392.
- Springer C., Avital A., Maayan C. H. et al. // Arch. Dis. Child.—1987.—Vol. 62.—P. 815—819.
- Prahl P., Jensen T. et al. // Allergy.—1987.—Vol. 42.—P. 541—544.
- Kershner H., Klein R., Waldman D. et al. // Pediatrics.—1978.—Vol. 62.—P. 189—197.
- Girard J. P., Cuevas M., Heimlich E. M. // Allergol. Immunopath.—1978.—Vol. 6.—P. 109—116.
- Sahay J. N., Chatterjee S. S., Engler C. // Clin. Allergy.—1980.—Vol. 10.—P. 65—80.
- Ebden P., McNally P., Samanta A., Fancourt G. J. // Resp. Med.—1989.—Vol. 83.—P. 289—291.
- Chiang J.-L., Patterson R., McGillen J. J. et al. // J. Allergy.—1980.—Vol. 65.—P. 263—268.
- Schuyler M. R., Bondarevsky E., Schwartz H. J., Schmitt D. // Ibid.—1981.—Vol. 68.—P. 72—78.
- Toogood J. H., Lefcoe N. M., Haines D. S. M. et al. // Ibid.—1977.—Vol. 58.—P. 298—308.
- Bousquet J., Chanez P., Lacoste J. Y. et al. // New Engl. J. Med.—1990.—Vol. 323.—P. 1033—1039.
- Burge P. S. // Europ. J. resp. Dis.—1982.—Vol. 83.—P. 163—166.
- Kraemer R., Sennhauser E., Reinhardt M. // Acta paediat. scand.—1987.—Vol. 76.—P. 119—123.
- Svensden U. G., Frölund L., Madsen F. et al. // J. Allergy.—1987.—Vol. 80.—P. 68—74.
- Mapp C., Boschetto P., Dal Vecchio L. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.—1987.—Vol. 136.—P. 1403—1407.
- Pomari C., Turco P., Trevisan F. et al. // Int. J. clin. Pharmacol.—1984.—Vol. 22.—P. 515—518.
- Johnson C. E. // DICP.—1987.—Vol. 21.—P. 784—790.
- Vidgren M., Paronen T. P., Kärkkäinen A., Karjalainen P. // Int. J. Pharm.—1987.—Vol. 39.—P. 107—112.
- Martin L. E., Tanner R. J. N., Clark T. J. H., Cochran G. M. // Clin. Pharmacol. Ther.—1974.—Vol. 15.—P. 267—275.
- Brogden R. N., Pinder R. M., Sawyer P. R. et al. // Drugs.—1975.—Vol. 10.—P. 162—210.
- Martin L. E., Harrison C., Tanner R. J. N. // Postgrad. med. J.—1975.—Vol. 51, Suppl. 4.—P. 11—20.
- British Thoracic and Tuberculosis Association (BTTA) // Brit. J. Dis. Chest.—1976.—Vol. 70.—P. 95—103.
- Brompton Hospital / Medical Research Council Collaborative Trial // Ibid.—1979.—Vol. 73.—P. 121—132.
- Girard J. P., Vonlanthen M. C., Heimlich E. M. Therapeutic index of steroid aerosols in asthma // Acta allerg.—1975.—Vol. 30.—P. 363—374.
- Salorinne Y., Klemetti L. // I RCS med. Sci.—1979.—Vol. 7.—P. 109.
- Björkander J., Formgren H., Johansson S. A., Millqvist E. // Europ. J. resp. Dis.—1982.—Vol. 6, Suppl. 122.—P. 108—117.
- Rosenhall L., Lundqvist G., Ädelroth E., Glengow C. // Ibid.—P. 154—162.
- Stiksa G., Glenow C., Johannesson N. // Ibid.—P. 266—267.
- Willey R. F., Godden D. J., Carmichael J. et al. // Brit. J. Dis. Chest.—1984.—Vol. 78.—P. 61—68.
- Rafferty P., Tucker L. G., Frame M. H. et al. // Ibid.—1985.—Vol. 79.—P. 244—250.
- Kenedy M. C. S., Haslock M. R., Thursby-Petham D. C. Aerosol therapy for asthma // Pharmatherapeutica.—1981.—Vol. 2.—P. 648—657.
- Broder I., Tarlo S. M., Davies G. M. // Canad. med. Ass. J.—1987.—Vol. 136.—P. 129—135.
- Brown H. M., Storey G. // Brit. med. J.—1973.—Vol. 3.—P. 161—164.
- Dickson W., Halle C. E., Ellis M., Horrocks R. H. // Arch. Dis. Child.—1973.—Vol. 48.—P. 671—675.
- Lovera J., Cooper D. M., Clins-Williams C. et al. // J. Allergy.—1976.—Vol. 57.—P. 112—123.
- Smith J. M. // Clin. Allergy.—1973.—Vol. 3.—P. 249—253.
- Godfrey S., König P. // Arch. Dis. Child.—1974.—Vol. 49.—P. 591—596.
- Kerrebijn K. F. // J. Pediat.—1976.—Vol. 89.—P. 821—826.
- Baran D. // Brit. J. Dis. Chest.—1987.—Vol. 81.—P. 170—175.
- Field H. V., Jenkinson P. M. A., Frame M. H., Warner J. // Arch. Dis. Child.—1982.—Vol. 57.—P. 864—866.
- Tukiainen H., Vaara J., Terho E. et al. // Europ. J. clin. Pharmacol.—1986.—Vol. 30.—P. 319—322.
- Munch E. P., Taudorf E., Weeks B. // Europ. J. resp. Dis.—1982.—Vol. 83, Suppl. 122.—P. 143—153.
- Boyd G., Abdallah S., Clark R. // Clin. Allergy.—1985.—Vol. 15.—P. 383—389.
- Smith M. J., Hodson M. E. // Thorax.—1986.—Vol. 41.—P. 960—963.
- Smith M. J., Hodson M. E. // Lancet.—1983.—Vol. 1.—P. 265—269.
- Karalus N. C., Harrison A. C. // N. Z. med. J.—1987.—Vol. 100.—P. 305—308.
- Tarlo S. M., Broder I., Davies G. M. et al. // Chest.—1988.—Vol. 93.—P. 998—1002.
- Brompton Hospital / Medical Research Council Collaborative Trial // Lancet.—1974.—Vol. 2.—P. 303—307.
- Toogood J. H., Jennings B., Greenway R. W., Chuang L. // J. Allergy.—1980.—Vol. 65.—P. 145—153.
- Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. // Drugs.—1984.—Vol. 28.—P. 99—126.
- Bryant D. H., Pepys J. // Brit. med. J.—1973.—Vol. 1.—P. 1319—1320.
- Godin J., Malo J. L. // Clin. Allergy.—1979.—Vol. 9.—P. 585—589.
- Johannessen H., Halvorsen F. J., Kommedal T. M. //

- Curr. Ther. Res.— 1979.— Vol. 26.— P. 592—600.
62. *Kass I., Nair S. V., Patil K. D.* // Chest.— 1977.— Vol. 71.— P. 703—707.
63. *Shim C. S., Williams M. H.* // Ann. intern. Med.— 1987.— Vol. 106.— P. 700—703.
64. *Klotz L. R., Klotz S. D., Moeller R. K.* // Ann. Allergy.— 1977.— Vol. 39.— P. 133—136.
65. *Hudgel D. W., Spector S. L.* // Chest.— 1977.— Vol. 72.— P. 359—360.
66. *Andersson E., Smith C. M., Sikjaer B. et al.* // Brit. J. Dis. Chest.— 1977.— Vol. 77.— P. 35—43.
67. *Mygind N., Sorensen H., Pedersen C. B.* // Acta otolaryng. (Stockh.).— 1978.— Vol. 85.— P. 437—443.
68. *Stein M. R., Shay S. S., Jacobson K.* // J. Allergy.— 1979.— Vol. 63.— P. 172.
69. *Haahntela T., Järvinen M., Kava T. et al.* // New Engl. J. Med.— 1991.— Vol. 325.— P. 388—392.

Поступила 19.03.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.127-005.4-06:616.24-036.12

*А. П. Борисенко, Т. Н. Аксенова, Н. М. Лазарева, В. Н. Филько,
Н. В. Кустова*

ВЛИЯНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ НА ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кафедра кардиологии факультета усовершенствования врачей РГМУ

В настоящее время наблюдается тенденция к росту числа больных с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ).

Данные о влиянии обострения ХНЗЛ на течение ИБС противоречивы. По мнению одних исследователей, обострение ХНЗЛ не вызывает изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [5], по данным других [1—3, 6, 7], способствует значительному обострению различных форм ИБС, вплоть до развития острого инфаркта миокарда с фатальным исходом.

Цель настоящей работы — выявить особенности течения ИБС у больных с обострением ХНЗЛ.

Обследовано 68 больных ИБС (62 мужчины, 6 женщин) в возрасте 54—78 лет (средний возраст 62,4 года), поступивших для лечения в пульмонологическое отделение в связи с обострением хронического обструктивного бронхита (53), бронхиальной астмы инфекционно-аллергического генеза различной степени тяжести (8), острой очаговой вирусно-бактериальной пневмонией (7). У 13 больных выявлена I степень обструкции бронхов, у 27 — II, у 20 — III, у 8 — IV. У 8 больных диагностированы признаки хронического легочного сердца с явлениями легочно-сердечной недостаточности II стадии, коррегируемыми сердечными гликозидами и мочегонными средствами. Обострение ХНЗЛ основывалось на учете клинических данных и результатах лабораторно-биохимических тестов, отражающих остроту воспалительного процесса. Всем больным в первые дни пребывания их в стационаре проводилось вирусологическое (иммунофлюоресцентным и серологическим методами) и бактериологическое исследование. В анамнезе у 35 больных имелась стенокардия II функционального класса (ФК), у 15 — III, у 2 — IV; у 13 больных — перенесенный

инфаркт миокарда, у 30 — ИБС сочеталась с гипертонической болезнью II стадии. У 26 больных имелись нарушения ритма сердца типа единичной предсердной экстрасистолии (10), желудочковой экстрасистолии I и II градаций по классификации Лауна (12), пароксизмальной формы мерцания предсердий (5) и суправентрикулярной тахикардии (1). На протяжении 1,5—2 месяцев до обострения патологии со стороны бронхолегочного аппарата ИБС у всех этих больных была в стадии ремиссии. В отделении у всех больных регистрировали электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях при поступлении, а в последующем 1 раз в 5—7 дней, при необходимости — ежедневно. У 40 больных осуществляли ауто-трансляцию ЭКГ по телефону по 6—8 сеансов в день в течение 3—5 дней, у 30 — суточную регистрацию ЭКГ на магнитную ленту с помощью портативного кардиомонитора фирмы «Hellige» (ФРГ) с анализом ЭКГ на специальном дешифраторе. При необходимости, для подтверждения развития острого очагового повреждения миокарда, исследовались кардиоспецифические ферменты, проводилась сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом.

Всем больным в процессе лечения 2—3 раза исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД); определялись вентиляционные показатели: минутный объем дыхания (МОД), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальная вентиляция легких (МВЛ), общая емкость легких (ОЕЛ) и рассчитывался индекс Тиффно. Статистическую обработку проводили с помощью коэффициентов Стьюдента.

В стационаре всем больным проводилась сочетанная противовирусная терапия: ингаляции и интратрахеальные вливания интерферона, аминока-