

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Принципы противовоспалительной терапии больных интерстициальными заболеваниями легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – это гетерогенная группа болезней и синдромов, характеризующаяся развитием неинфекционного воспаления и фиброза преимущественно в интерстициальной ткани легких, а также в тканях сосудов и бронхов, что приводит к ремоделированию структуры легких и нарушениям функции газообмена. Несмотря на различия клинических проявлений, рентгенологической семиотики, характера и степени функциональных нарушений внешнего дыхания, патогенез каждой нозологической формы ИЗЛ связан с развитием неинфекционного воспаления, в связи с чем ведущее место в лечении больных занимает противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатическими средствами.

ГКС

В Классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), предназначенной для учета потребления лекарств на фармацевтических рынках, препараты этой группы именуются глюкокортикоидами. Этот термин рекомендован и решением Европейского симпозиума по глюкокортикоидной терапии (2001). Вместе с тем в материалах симпозиума отмечено, что термин «глюкокортикостероиды» является корректным [5, 8]. Учитывая что во всех руководствах Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) – GOLD (2010), GINA (2010) и других – используется термин «глюкокортикостероиды», мы сохранили его и в нашей публикации.

Механизм противовоспалительного действия ГКС весьма сложен, он связан с проникновением лекарственного вещества в цитоплазму и ядро клетки и реализуется путем трансформации синтеза белков. В результате активируется синтез противовоспалительных белков и уменьшается синтез белков, обладающих провоспалительными свойствами (рис.).

В таблице 2 представлен период полувыведения системных ГКС. Известно, что одним из основных побочных эффектов этих препаратов является угнетение функции и атрофия коры надпочечников. Чтобы минимизировать этот эффект, прием системных ГКС необходимо адаптировать к естественному ритму продукции эндогенного кортизола, то есть использовать их в первой половине дня. Это очень важно. Из таблицы 2 видно, что такие препараты, как триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон, невозможно соотносить с естественным ритмом, поскольку период их полувыведения из тканей превышает 24 ч. Речь не идет о дексаметазоне, который применяют для купирования обострений коротким (до 10 сут) курсом, в течение которого не наблюдается развитие атрофии коры надпочечников. Сомнение вызывает обоснованность длительного назначения таблетированного триамцинолона и пролонгированных форм триамцинолона и бетаметазона.

Дексаметазон и бетаметазон превосходят ГКС средней продолжительности действия по выраженности противовоспалительного эффекта, а триамцинолон не имеет преимуществ перед препаратами



В.К. Гаврисюк

• В начале лечения применяют максимально эффективные дозы ГКС, при получении эффекта дозу постепенно снижают – по 5 мг, затем по 2,5 мг с интервалами в 3-5 сут, отменяя сначала более поздние приемы; отмена препаратов проводится тем медленнее, чем дольше применялась ГКС-терапия.

Побочные эффекты ГКС:

- угнетение функции и атрофия коры надпочечников, стероидозависимость, синдром отмены (обострение основного заболевания, надпочечниковая недостаточность);
- атрофия кожи, стрии, облысение;
- остеопороз, переломы и асептический некроз костей, задержка роста;
- миопатия, гипотрофия мышц, миокардиодистрофия;
- гипокалиемия, задержка натрия и воды, отеки;
- повышение артериального давления (повышение чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам, задержка натрия и воды);
- стероидный васкулит (характеризуется повышенной проницаемостью сосудов, сопровождается кровоизлияниями в кожу предплечий, слизистую оболочку рта, конъюнктиву глаз, эпителий желудочно-кишечного тракта);
- повышение свертываемости крови;



Рис. Механизм противовоспалительного действия ГКС

Противовоспалительный эффект ГКС связан и с непосредственным воздействием на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей (табл. 1).

По происхождению ГКС подразделяются на природные (гидрокортизон) и синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон). По продолжительности действия различают препараты короткого (гидрокортизон), средней продолжительности (преднизолон, метилпреднизолон) и длительного (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) действия.

этой группы (табл. 3). Препараты длительного действия обладают меньшей минералокортикоидной активностью, но в то же время характеризуются большим риском развития атрофии коры надпочечников.

Режимы дозирования системных ГКС

Суточные дозы ГКС 7,5 мг и ниже обозначаются как низкие; >7,5 мг и ≤30 мг – как средние; >30 мг и ≤100 мг – как высокие; >100 мг – как очень высокие и пульс-терапия – ≥250 мг внутривенно [1, 8]. Все дозировки ГКС даны в преднизолоновом (преднизоновом) эквиваленте.

Таблица 1. Влияние ГКС на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей		
Клетки	Эффект ГКС	
Эозинофилы	Уменьшение количества (активация апоптоза) и торможение секреции белков и медиаторов воспаления	
Тучные клетки	Уменьшение количества и торможение секреции медиаторов аллергии	
Т-лимфоциты	Торможение продукции цитокинов, уменьшение количества (торможение пролиферации, активация апоптоза)	
Макрофаги	Торможение продукции цитокинов	
Дендритные клетки	Уменьшение количества	
Нейтрофилы	Уменьшение количества (торможение апоптоза)	
Эпителиальные клетки	Торможение продукции медиаторов воспаления, восстановление структуры эпителия	
Эндотелиальные клетки	Снижение проницаемости	
Гладкие мышцы	Увеличение числа β ₂ -адренорецепторов	
Железистые клетки	Торможение продукции слизи	

Таблица 2. Период полувыведения системных ГКС		
Препарат	Период полувыведения из плазмы (T _{1/2} , ч)	Период полувыведения из тканей (биологический T _{1/2} , ч)
Гидрокортизон	0,5-2	8-12
Преднизолон	2-4	12-36
Метилпреднизолон	2-4	12-36
Триамцинолон	3,5	24-48
Дексаметазон	5	36-54
Бетаметазон	5	36-54

Продолжение на стр. 32.

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Принципы противовоспалительной
терапии больных интерстициальными
заболеваниями легких

Продолжение. Начало на стр. 31.

- замедление регенерации тканей (антианаболическое и катаболическое действие — снижение синтеза белков из аминокислот, усиление распада белков);
- стероидные язвы желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения (обусловлены катаболическим действием с подавлением синтеза простагландинов, уменьшением образования слизи, торможением регенерации эпителия);
- панкреатит, жировая дистрофия печени, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, жировая эмболия;
- повышение возбудимости центральной нервной системы, бессонница, эйфория, депрессия, психозы, симптомы менингизма;
- задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, экзофтальм;
- стероидный сахарный диабет, гипергликемия (за счет повышенного всасывания углеводов, снижения активности инсулина, чувствительности тканей к инсулину);
- нарушение менструального цикла, сексуальных функций, задержка полового развития, гирсутизм (вызваны снижением продукции половых гормонов);
- подавление иммунитета, обострение хронических инфекционно-воспалительных процессов, в том числе туберкулеза, присоединение вторичной инфекции;
- синдром Кушинга (мобилизация жира из подкожной жировой клетчатки конечностей, избыточное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса и живота и т.д.);
- гематологические изменения — проявляются нейтрофильным лейкоцитозом без сдвига формулы влево (вследствие стимуляции стероидами гранулопоэза).

Противопоказания и предостережения

Абсолютных противопоказаний (за исключением повышенной чувствительности к этим препаратам) для назначения ГКС нет.

Следует с осторожностью применять ГКС при артериальной гипертензии, диабете, остеопорозе, глаукоме, миастении, неспецифическом язвенном колите, дивертикулах, свежих интестинальных анастомозах, активной или латентной пептической язве, психических заболеваниях.

При назначении ГКС во время беременности должен быть учтен ожидаемый лечебный эффект и отрицательное воздействие на плод (нарушение роста, атрофия коры надпочечников). Матерям, принимающим системные ГКС, необходимо прекратить грудное вскармливание.

Цитостатические средства (ЦС)

ЦС — различные по химической структуре лекарственные вещества, блокирующие деление клеток. Механизмы подавления определенных этапов клеточного деления этими препаратами различны. Так, алкирующие соединения (например, циклофосфамид) непосредственно взаимодействуют с ДНК; антимаболиты (например, азатиоприн и метотрексат) подавляют обмен веществ в клетке, вступая в конкуренцию с нормальными метаболитами-предшественниками нуклеиновых кислот. ЦС способны преимущественно подавлять опухолевый рост либо угнетать размножение нормальных клеток определенных тканей. Циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат оказывают подавляющий эффект на иммунокомпетентные клетки, в связи с чем эти

препараты используются в качестве средств подавления воспалительных реакций.

В среднем у 7% больных при приеме метотрексата наблюдаются побочные реакции со стороны легких, при этом уровень смертности при метотрексатиндуцированных пневмонитах достигает 17% [10]. В связи с этим в лечении больных ИЗЛ препарат в последние годы не применяется.

Лечение ЦС (циклофосфамидом и азатиоприном) сопряжено с частым развитием нежелательных явлений, основными из которых являются тромбоцитопения, лейкопения, гепатотоксический эффект, интеркуррентные инфекции.

Противопоказаниями к назначению циклофосфамида и азатиоприна являются аллергические реакции на препараты, беременность, период лактации, болезни печени, почек, крови, острые инфекционные заболевания.

Применение ГКС и ЦС при различных формах ИЗЛ

Все ИЗЛ можно условно разделить на две группы: распространенные, для которых основные эпидемиологические показатели — заболеваемость и распространенность — рассчитываются на 100 тыс. населения, и редкие, для которых число новых случаев и частота рассчитываются на 1 млн населения. При этом внимание практических врачей, по-видимому, следует акцентировать на первой группе заболеваний, с которыми и пульмонологи, и терапевты часто встречаются в клинической практике. К этой группе относятся идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз, фиброзирующие альвеолиты известной этиологии, пневмокониозы и ИЗЛ, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани [2, 3].

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП)

В таблице 4 приведены рекомендации экспертов ERS и ATS по лечению больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (идиопатическим легочным фиброзом) — наиболее частой формой ИИП [6].

У 30-40% больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) начальная терапия с использованием ГКС приводит к частичному улучшению состояния, при этом полная ремиссия заболевания наблюдается в единичных случаях. Вместе с тем результаты сравнительного наблюдения больных, получавших терапию, и пациентов, по ряду причин не принимавших ГКС, свидетельствуют, что ни у кого из последних улучшение течения ИФА не отмечалось. Таким образом, при этом заболевании не наблюдаются спонтанной ремиссии, а средняя длительность жизни составляет 2-4 года от момента установления диагноза. В связи с этим,

несмотря на неблагоприятный прогноз для большей части больных ИФА, лечение должно проводиться всем пациентам, у которых нет противопоказаний к назначению ГКС или цитостатиков. Вместе с тем необходимо следить, чтобы ожидаемый лечебный эффект превосходил возможный риск осложнений от терапии. Прежде всего это относится к пациентам старше 70 лет, больным с тяжелой степенью ожирения, сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердца и сосудов, сахарным диабетом, остеопорозом.

Лечение следует начинать на ранних стадиях заболевания, когда отсутствуют выраженные необратимые фиброзные изменения в паренхиме легких. Недостаточный эффект терапии больных ИФА часто обусловлен поздним назначением ГКС и цитостатиков.

Эффективность терапии может быть достаточно объективно оценена, если пациент принимает препараты на протяжении трех и более месяцев [7]. При отсутствии осложнений или побочных явлений комбинированная терапия должна продолжаться по крайней мере 6 мес. В течение этого периода ежемесячно проводится клиническое наблюдение с оценкой динамики функциональных и рентгенологических данных. После шестимесячного периода ГКС- и ЦС-терапии

ИЗЛ) в большинстве случаев достаточно применения монотерапии ГКС в начальной дозе 0,5 мг/кг в течение 4 нед, затем по 0,25 мг/кг в течение 8 нед с последующим снижением дозы до 0,125 мг/кг [4]. При неспецифической и лимфоидной пневмонии эффект монотерапии ГКС может быть недостаточным, в этих случаях назначается комбинированное лечение. При синдроме Хаммена-Рича применяется пульс-терапия метилпреднизолоном (до 1000 мг и более на одно введение в комбинации с полной дозой ГКС перорально — 1 мг на 1 кг массы тела).

Саркоидоз

Необходимо учесть, что у 5-10% больных саркоидозом органов дыхания формируется синдром сотового легкого с развитием тяжелой легочной недостаточности [9]. В связи с этим, несмотря на достаточно высокую вероятность спонтанного излечения, выжидательная позиция при назначении ГКС-терапии является недопустимой.

ГКС при саркоидозе органов дыхания не показаны в двух случаях. Если при первичном обследовании больному установлен диагноз саркоидоза I стадии при отсутствии экстраторакальных поражений, ему назначается визит через 3 мес; при улучшении или отсутствии рентгенологической динамики рекомендуется контрольное обследование еще через 3 мес. При прогрессировании (увеличении лимфоузлов, переходе во II стадию) назначается ГКС-терапия. Частота визитов — 1 раз в 3 мес, рентгенологическое исследование должно быть дополнено анализом крови и исследованием функции внешнего дыхания (ФВД).

При остром течении болезни по типу синдрома Лефгрена назначаются симптоматические средства (анальгетики, жаропонижающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств). У подавляющего большинства больных на втором визите отмечается улучшение. Следующее обследование (рентгенография, анализ крови, исследование ФВД) — через 2 мес.

При отсутствии положительной динамики через 1 мес после установления диагноза (сохраняются повышение температуры тела, эритема, артралгии, бронхообструкция) проводится рентгенологическое исследование; при увеличении выраженности лимфаденопатии или отсутствии изменений назначается ГКС-терапия.

ГКС-терапия назначается:

- При всех стадиях саркоидоза при наличии экстраторакальных поражений. Частота визитов — 1 раз в 3 месяца.
- При II, III и IV стадиях саркоидоза. Близкие к норме показатели ФВД при II стадии не должны быть ограничением, так как врач, как правило, не располагает исходными данными ФВД (возможно, исходные показатели статических объемов составляли 100-120%), а риск развития фиброзных изменений в паренхиме легких достаточно высок. Частота визитов — 1 раз в 3 мес.

Дозы ГКС должны быть унифицированы применительно к массе тела больных так, как это сделано в международных соглашениях по другим заболеваниям. В частности, к средним дозам преднизолона относят 0,5 мг/кг так называемой тощей массы тела (без учета жировой клетчатки — приблизительно на 15% меньше). В среднем суточная доза преднизолона составляет 30 мг, метилпреднизолона — 24 мг. Эту дозу пациент принимает в течение первого месяца, затем постепенно снижает до достижения к концу третьего месяца лечения дозы, равной 0,25 мг/кг (15 мг преднизолона, 12 мг метилпреднизолона). В последующие три месяца проводится постепенное снижение дозы до 0,125 мг/кг массы тела к концу шестого месяца и дальнейшее снижение до полной отмены к концу девятого месяца.

Таблица 3. Сравнительная характеристика системных ГКС

Препарат	Противовоспалительная активность	Минералокортикоидная активность	Эквивалентные дозы (по противовоспалительной активности)
Гидрокортизон	1	1,0	20 мг – 1 табл.
Преднизолон	4	0,8	5 мг – 1 табл.
Метилпреднизолон	5	0,1	4 мг – 1 табл.
Триамцинолон	5	0,05	4 мг – 1 табл.
Дексаметазон	30	0,05	0,75 мг – 1,5 табл.
Бетаметазон	30	0,05	0,75 мг – 1,5 табл.

Таблица 4. Рекомендации ERS и ATS по лечению больных ИФА

ГКС (преднизолон или аналог в эквивалентной дозе): <ul style="list-style-type: none">0,5 мг/кг массы тела в сутки перорально в течение 4 нед0,25 мг/кг в сутки в течение 8 недпостепенное снижение до 0,125 мг/кг в сутки или 0,25 мг/кг через день.
плюс
Азатиоприн: <ul style="list-style-type: none">2-3 мг/кг в суткимаксимальная доза – 150 мг/сутлечение начинают с 25-50 мг/сут, увеличивая дозу на 25 мг каждые 1-2 нед до достижения максимальной дозы.
или
Циклофосфамид: <ul style="list-style-type: none">2 мг/кг в сутмаксимальная доза – 150 мг/сутлечение начинают с 25-50 мг/сут, увеличивая дозу на 25 мг каждые 1-2 нед до достижения максимальной дозы.
Терапия должна продолжаться как минимум 6 мес. Эффективность определяется на основе оценки симптомов, рентгенологических и физиологических данных. Необходим тщательный мониторинг побочных эффектов терапии.

решение о продолжении лечения принимается с учетом степени тяжести нежелательных явлений. Даже при отсутствии клинического улучшения или стабилизации течения заболевания лечение, как правило, продолжается, так как сложно объективно оценить влияние ГКС и ЦС на темпы прогрессирования ИФА. Кроме того, необходимо учесть, что альтернативных методов лечения больных с этой формой ИИП не существует.

При других формах ИИП (неспецифической, криптогенной организуемой, лимфоидной, десквамативной, респираторном бронхиолите, ассоциированном с

При отсутствии эффекта или прогрессировании болезни на фоне лечения рекомендуется комбинированная терапия ГКС и цитостатиками. Из группы ЦС используются азатиоприн (2 мг/кг в сутки; максимальная доза — 150 мг/сут; лечение начинают с 50 мг, увеличивая дозу на 25 мг каждые 2 нед до достижения максимальной дозы) или циклофосфамид (2 мг/кг в сутки; максимальная доза — 150 мг/сут; лечение начинают с 50 мг, увеличивая дозу на 25 мг каждые 2 нед до достижения максимальной дозы).

Вместе с тем наш опыт показывает, что из-за побочных действий (тромбоцитопении) многие больные не достигают максимальной дозы препарата. Обычная лечебная доза составляет в среднем 100 мг/сут как для азатиоприна, так и для циклофосфамида.

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперсенситивный пневмонит)

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) — заболевание, вызываемое ингаляцией антигенов органического и неорганического происхождения, характеризующееся аллергическим диффузным поражением альвеол и интерстиция легких.

ГКС являются основными препаратами в лечении больных ЭАА. При острой форме заболевания рекомендуется применение ступенчатой терапии: дексаметазон внутривенно (по 8-16 мг/сут в зависимости от тяжести течения) на протяжении 7-10 дней с последующим приемом ГКС перорально в дозе 0,5 мг/кг массы тела в расчете на преднизолон. При подостром и хроническом течении ЭАА лечение начинают с приема таблетированных препаратов. Дозу ГКС сохраняют неизменной до достижения стабилизации процесса, когда отсутствует дальнейшая положительная динамика клинического состояния больного, показателей вентилиционной функции легких. С этого момента дозу ГКС снижают в среднем на 2,5 мг каждые 5 дней до полной отмены.

Экзогенный токсический альвеолит

Экзогенный токсический альвеолит (ЭТА) — патологический процесс, возникающий вследствие воздействия веществ, обладающих цитотоксическими свойствами, на паренхиму легких.

При острой форме ЭТА лечение начинают с внутривенного введения ГКС, при этом дозы определяются в зависимости от степени тяжести процесса. Дозы варьируют от средних (при ингаляционной лихорадке) до высоких, вплоть до пульс-терапии (при респираторном дистресс-синдроме, аспирационной пневмонии). При хронической форме ЭТА терапия принципиально не отличается от таковой при ЭАА.

У больных пневмокониозами ГКС применяют при быстро прогрессирующих формах заболевания. Основанием для назначения ГКС является их противовоспалительное и антипролиферативное действие. Гормональную терапию проводят курсами 1-2 раза в год по 1-1,5 мес в дозе 0,5 мг/кг с последующим постепенным снижением.

При диффузных заболеваниях соединительной ткани ГКС и ЦС применяют в соответствии с национальными и международными руководствами, принятыми в ревматологии.

Мониторинг нежелательных эффектов терапии

До начала терапии пациенты должны быть информированы о потенциальном риске и побочных эффектах ГКС- и ЦС-терапии. Большинство больных переносят терапию ГКС удовлетворительно. Однако у части пациентов развиваются перечисленные выше побочные эффекты и осложнения.

Лечение циклофосфамидом и азатиоприном требует еженедельного контроля

уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Если количество лейкоцитов уменьшается до уровня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а содержание тромбоцитов опускается ниже $100\,000/\text{мм}^3$, лечение следует прекратить или уменьшить дозу препарата на 50%. Контроль темпов восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов проводится еженедельно. Если восстановления не наблюдается, цитостатики следует отменить до достижения нормализации клеточного состава крови.

Азатиоприн характеризуется более выраженным гепатотоксическим действием. В связи с этим у пациентов, принимающих азатиоприн, необходимо ежемесячно определять уровень трансаминаз. Лечение следует приостановить или уменьшить дозу в случаях, когда содержание аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза превышает нормальный уровень.

У больных, принимающих циклофосфамид, иногда развивается геморрагический цистит. С целью его профилактики рекомендуется обильное питье с ежемесячным контролем количества эритроцитов в моче.

ГКС-терапия может вызвать супрессию иммунного ответа при проведении кожных проб. В связи с этим кожную пробу с туберкулином, если она необходима, следует проводить до начала лечения ГКС. Ряд специалистов рекомендуют применять у больных, принимающих иммуносупрессивную терапию, триметоприм/сульфаметоксазол как профилактическое средство против *Pneumocystis carinii* и изониазида — против *Mycobacterium tuberculosis*. Применение изониазида рекомендуется у лиц, относящихся к группе риска по туберкулезу.

Таким образом, терапия ГКС и цитостатиками сопряжена с риском развития серьезных побочных явлений и осложнений. Однако следует помнить, что спонтанных ремиссий при ИФА практически не бывает, а альтернативы ГКС в лечении больных саркоидозом, фиброзирующими альвеолитами, диффузными заболеваниями соединительной ткани в настоящее время не существует. В связи с этим и лечащий врач, и больной должны быть готовы к возможным нежелательным эффектам терапии. При этом необходимо учесть, что нет универсальных схем борьбы с нежелательными эффектами ГКС- и ЦС-терапии. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход, и только искусство врача, понимание и терпение больного могут быть залогом успеха.

Литература

- Дядык А.И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 6 (312). — С. 16-19.
- Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
- Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство / Под ред. Н.А. Мухина. — Москва: Литтерра, 2007. — 432 с.
- Фещенко Ю.І. Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування / Ю.І. Лещенко, В.К. Гаврисюк, Н.Є. Моногарова, С.І. Лещенко, А.І. Ячник, І.В. Ліскіна // Укр. пульмонол. журнал. — 2008. — № 3 (Додаток). — С. 38-46.
- Яременко О.Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение / О.Б. Яременко // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 3 (9). — С. 20-26.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 646-664.
- American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 277-304.
- Buttgereit F. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology [Text] / F. Buttgereit, J.A.P. da Silva, M. Boers // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 718-722.
- Gribbin J. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK / J. Gribbin, R.B. Hubbard, I. Le Jeune et al. // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 980-985.
- Kim R. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future / R. Kim, K.C. Meyer // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. — 2008. — № 2 (5). — P. 319-338.



Дайджест

Влияние курения кальяна на состояние кардиореспираторной системы

Израильские ученые всерьез обеспокоены увеличением числа любителей курения кальяна среди молодежи. Как свидетельствуют некоторые исследования, этому способствует распространенное мнение, что такое курение практически не опасно. В связи с этим ученые под руководством F. Hakim (г. Хайфа, Израиль) решили изучить изменения, происходящие в дыхательной и сердечно-сосудистой системах после однократного курения кальяна в течение 30 мин.

В ходе исследования определяли показатели основных жизненно важных функций (уровень артериального давления, пульс), концентрацию карбоксигемоглобина (СОНб), содержание оксида азота и цитокинов в выдыхаемом воздухе. Измерение всех показателей проводили до и после завершения 30-минутного сеанса курения кальяна. Первичной конечной точкой испытания являлось изменение концентрации СОНб.

В исследовании приняли участие 45 здоровых добровольцев (30 мужчин, 15 женщин), средний возраст участников составил $32,35 \pm 15,33$ года. После завершения сеанса концентрация СОНб достоверно возросла с $1,47 \pm 0,57\%$ (медиана 1,4) до $9,47 \pm 5,52\%$ (медиана 7,4; $p < 0,001$). Уровень систолического и диастолического артериального давления значительно повысился после курения (с $119,52 \pm 12,05$ мм рт. ст. до $131,98 \pm 17,8$ и с $74,84 \pm 7,89$ до $82,98 \pm 12,52$ мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$). Частота сердечных сокращений возросла с $80,39 \pm 9,92$ до $95,59 \pm 17,41$ уд/мин ($p < 0,001$); частота дыхательных движений — с $14,36 \pm 1,63$ до $16,68 \pm 2,24$ /мин ($p < 0,001$). Ученые зафиксировали достоверное уменьшение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальной объемной скорости выдоха в интервале 25-75% ФЖЕЛ. Курение кальяна сопровождалось снижением концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, уменьшением количества эозинофилов в клиническом анализе крови, падением концентрации 8-изопростана в выдыхаемом воздухе (маркер уровня оксидативного стресса).

Исследование израильских ученых показало, что даже один сеанс курения кальяна приводит к значимым биологическим изменениям, которые могут провоцировать появление серьезных заболеваний. Опровергнув безвредность курения кальяна, F. Hakim и соавт. настаивают на введении жесткого контроля над курением кальяна среди лиц молодого возраста.

Hakim F. et al. Chest. 2011.; 139: 4775-4781

Рофлумиласт получил одобрение FDA

Рофлумиласт получил одобрение Управления по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) США в качестве лекарственного

средства, предназначенного для предупреждения обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у больных с тяжелым течением и частыми обострениями заболевания.

В настоящее время рофлумиласт является первым и единственным селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4. Несмотря на то что механизм действия данного препарата окончательно не изучен, предполагается, что рофлумиласт способствует увеличению концентрации циклического аденозинмонофосфата в альвеолах и подавляет активность воспалительного процесса в легочной ткани.

Эффективность и безопасность рофлумиласта была доказана в 8 рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых приняли участие 9394 пациента, из них 4425 принимали препарат в суточной дозе 500 мкг. В двух из восьми испытаниях наблюдение за больными с тяжелым течением ХОЗЛ, принимавшими рофлумиласт, продолжалось на протяжении года. В этих исследованиях прием рофлумиласта рекомендовали 44% больных ХОЗЛ, принимавшим бета-агонисты длительного действия, и 35% пациентов, получавшим антагонисты мускариновых рецепторов короткого действия. Плацебо назначали 45 и 37% пациентов с ХОЗЛ, принимавшим, соответственно, бета-агонисты длительного действия и антагонисты мускариновых рецепторов короткого действия. Одной из конечных точек испытаний была частота обострений ХОЗЛ (под обострением средней степени тяжести понимали необходимость использования системных глюкокортикоидов; под тяжелым — необходимость госпитализации и/или смерть больного). В первом исследовании для приема 500 мкг рофлумиласта были рандомизированы 765 больных (общее количество — 1525), во втором — 772 пациента (общее количество — 1571). В обоих исследованиях прием препарата способствовал уменьшению частоты обострений ХОЗЛ по сравнению с приемом плацебо: в первом зафиксировано снижение частоты обострений заболевания как средней степени тяжести, так и тяжелой на 15%, во втором — на 18%.

Рофлумиласт не обладает бронходилатирующими свойствами и не может быть использован для лечения острого бронхоспазма.

«Официальное представление рофлумиласта в качестве дополнительной терапии, предназначенной для снижения риска обострения ХОЗЛ, — важное событие для больных с тяжелым течением заболевания, сопровождающимся частыми обострениями, — сказал профессор S. Rennard, один из исследователей препарата. — Уменьшение риска развития обострений является главной целью терапии ХОЗЛ».

<http://www.frx.com/news/PressRelease.aspx?ID=1534051>

Подготовила Лада Матвеева