



УДК: 616. 211–002. 193–056. 3–008. 8

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ В СОЧЕТАНИИ С ФИЗИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ НА НАЗАЛЬНУЮ СЕКРЕЦИЮ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Р. Ф. Галеев, Е. Н. Андриевская

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия

им. И. И. Мечникова

(Зав. каф. оториноларингологии – засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

Актуальность проблемы аллергических ринитов обусловлена широтой распространенности данного заболевания, от которого в настоящее время страдает более 20 % взрослого населения России [3]. Аллергический ринит существенно снижает качество жизни больного, является причиной нарушения сна, в тяжелых случаях создает проблемы в обучении и профессиональной деятельности [5, 10].

Большое количество существующих в настоящее время способов и методов лечения аллергических ринитов, включающих многообразные лекарственные средства и хирургические вмешательства, физиотерапевтическое лечение, свидетельствует, в ряде случаев, о недостаточной их эффективности. Сложность патогенеза создает дополнительные трудности и, как правило, требует использования комплексного лечения.

В медикаментозной терапии АР могут использоваться шесть основных групп лекарственных средств [4]:

1. Антигистаминные ЛС.
2. Глюкокортикостероиды.
3. Стабилизаторы тучных клеток.
4. Сосудосуживающие ЛС.
5. М-холиноблокаторы.
6. Антилейкотриеновые ЛС.

Из перечисленных групп наименее изучена при лечении АР в России и, следовательно, представляющая интерес, группа М-холиноблокаторов. Интраназальные антихолинэргические средства упоминаются во всех зарубежных клинических рекомендациях по лечению АР. Механизм действия данных препаратов основан на эффективной блокаде М-холинорецепторов желез слизистой оболочки, что приводит к уменьшению количества водянистого секрета, продуцируемого в ходе аллергической реакции. Мускариновые рецепторы серозно-слизистых желез могут быть заблокированы антихолинэргическим препаратом ипратропия бромидом (ИБ) [6–9], выпускаемым в ряде стран в виде носового спрея (герметичный аэрозоль, который может быть заменен водным пульверизатором). В России ипратропия бромид (торговое название «Атровент») широко используются лишь в лечении бронхиальной астмы, так как доступен только в форме пероральных ингаляций.

Данных по использованию препарата для лечения АР в России в доступной литературе не обнаружено.

В последние годы всё больше внимания обращают на немедикаментозные физиотерапевтические методы лечения АР. Однако, традиционные методы (УФО, лазерное излучение, УВЧ, СВЧ, и др.) имеют побочные действия, противопоказания у больных с различной соматической патологией. Указанных недостатков лишено новое направление в физиотерапии – фотохромотерапия, основанное на применении узкополосного светодиодного излучения основных цветов. Наиболее изучено применение красного, зеленого и синего цветов. Видимый свет инициирует каскад метаболических изменений на клеточном уровне, активизируя ферменты, внутриклеточные кальциевые потоки. Достаточно широко и успешно метод фотохромотерапии применяют в лечении хронических воспалительных процессов в ортопедии, дерматологии, косметологии и неврологии [1].



Учитывая актуальность проблемы АР – поиск эффективных, безопасных и экономически выгодных способов лечения, – мы решили применить фотохромотерапию в комплексном лечении КАР.

Цель работы. Изучение эффективности антихолинэргического препарата ИБ при эндоназальном введении в сочетании с физическими методами лечения у больных круглогодичным АР.

Материал и методы. Материалом исследования стали 100 человек: 75 больных круглогодичным аллергическим ринитом и 25 ринологически здоровых лиц, которые находились под амбулаторным или стационарным наблюдением в клинике оториноларингологии СПбГМА им. И. И. Мечникова.

Для исследования были отобраны больные, имеющие диагноз АР, подтвержденный с помощью кожных тестов и (или) наличия специфических IgE в крови методом иммуноферментного или радиоаллергосорбентного анализа, а также анамнестическими сведениями, данными риноскопической картины, характерными изменениями в периферической крови и цитограммах носового отделяемого.

Из исследования были исключены беременные, страдающие глаукомой, мужчины с аденомой предстательной железы и больные с повышенной чувствительностью к атропиноподобным препаратам, а также пациенты с сопутствующей общесоматической патологией.

Обследуемые больные были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, давности заболевания и выраженности клинических проявлений.

Первую группу составили 27 больных КАР, которые получали ИБ в виде монотерапии в дозе 25 мкг в каждую половину носа 3 раза в день. Закапывание производилось по 2 капли в положении на правом боку в правую половину носа и в левую – на левом боку.

Во вторую группу вошли 23 человека, страдающих КАР, которым проводили лечение ИБ по эндоназальной методике лекарственного электрофореза. Продолжительность процедуры 10 мин. Курс лечения состоял из 5 ежедневных процедур.

Третью группу составили 25 больных КАР, которым электрофорез ипратропия бромиды проводился после предварительного воздействия светового излучения в синем диапазоне непосредственно на слизистую оболочку полости носа.

Эффективность лечения оценивали по изменению выраженности симптомов по 4-балльной стандартизированной шкале. Для объективной оценки эффективности предлагаемых методик лечения применялись:

- эндоскопия и фотографирование слизистой полости носа;
- передняя активная риноманометрия (ПАР);
- количественное измерение назальной секреции;
- определение двигательной активности мерцательного эпителия;
- измерение pH;
- цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа.

Для количественного определения назальной секреции нами была предложена оригинальная методика, основанная на свойствах полоски фильтровальной бумаги впитывать жидкость. По длине увлажненного участка полоски можно судить о количестве назального секрета [2].

Показатели обследования группы ринологически здоровых лиц (25 человек) были приняты за норму.

На первом этапе работы, на базе ЦНИЛ СПбГМА им. И. И. Мечникова, была исследована электрофоретичность ИБ. Установлена возможность его введения в ткани организма при помощи гальванического тока с положительного полюса. На втором этапе изучали эффективность применения препарата при круглогодичном АР.

Оценка клинических и функциональных показателей проводилась до начала лечения и на 5 день применения препарата. Отдаленные результаты оценивались через 2 недели после окончания лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате обследования выявлено, что, несмотря на то, что ИБ по механизму своего действия является блокатором ринореи, на 5-ый день лечения **субъективное** улучшение наблюдается во всех трех группах наблюдения по всем основным симптомам (табл. 1, 2, 3)



Таблица 1

Динамика выраженности симптомов КАР на фоне лечения назальными инстилляциями ИБ

Основные симптомы	Выраженность симптомов у больных по 4-балльной шкале (количество больных)											
	до лечения				на 5 день				через 2 недели			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Выделения из носа	–	–	15	12	15	12	–	–	4	2	7	14
Заложенность носа	–	5	6	16	17	10	–	–	2	7	6	12
Чихание	2	4	15	6	18	9	–	–	1	5	13	8
Снижение обоняния	4	8	9	6	15	6	6	–	5	9	9	4

Таблица 2

Динамика выраженности симптомов КАР на фоне лечения амплипульсфорезом ИБ

Основные симптомы	Выраженность симптомов у больных по 4-балльной шкале (количество больных)											
	до лечения				на 5 день				через 2 недели			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Выделения из носа	–	2	14	7	12	11	–	–	8	10	4	1
Заложенность носа	–	1	6	16	11	8	4	–	10	5	2	6
Чихание	4	8	7	4	15	6	2	–	10	8	5	–
Снижение обоняния	4	3	8	8	15	4	2	2	9	5	8	1

Таблица 3

Динамика выраженности симптомов КАР на фоне лечения амплипульсфорезом ИБ в сочетании с фотокриотерапией

Основные симптомы	Выраженность симптомов у больных по 4-балльной шкале (количество больных)											
	до лечения				на 5 день				через 2 недели			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Выделения из носа	–	–	14	11	18	4	3	–	12	10	3	–
Заложенность носа	1	2	6	16	15	4	5	1	15	3	2	5
Чихание	5	7	10	3	19	5	1	–	12	8	5	–
Снижение обоняния	3	6	10	6	19	2	3	1	6	12	4	3

При **первичном** обследовании у всех пациентов были отмечены выраженные симптомы АР. Так, на выделения из носа жаловались все больные (100 %) всех групп; заложенность носа беспокоила всех больных первой и второй групп и 96 % больных третьей группы (у 1 пациента 3 группы отсутствовало затруднение носового дыхания), причем у подавляющего большинства из них эти симптомы были интенсивными или умеренно выраженными. Чихание наблюдалось у 92 % больных первой группы, у 82 % пациентов второй и у 80 % – третьей группы. Снижение обоняния – соответственно у 85 %, 83 % и 88 % пациентов.

Через 5 дней применения препарата было зарегистрировано значительное снижение интенсивности клинических проявлений АР. Абсолютное большинство пациентов отмечали субъективное отсутствие всех четырех наблюдаемых симптомов; у значительной части эти симптомы носили слабовыраженный характер; несколько человек отмечали умеренный характер заложенности носа, чихания и снижения обоняния, и лишь у единиц некоторые симптомы носили выраженную степень. Так, выделения из носа беспокоили 44,4 % больных первой группы, 47,8 % – второй и у 28 % – третьей; затруднение носового дыхания наблюдалось у 37,0 % паци-



ентов первой группы, во второй – 52,2 % и в третьей – 40 %. Чихание сохранялось в первой группе у 33,3 % больных, у 34,8 % больных во второй группе и у 24 % – в третьей; снижение обоняния соответственно у 44,4 %, 34,8 % и 24 % пациентов.

Из приведенных данных видно, что наиболее выраженное улучшение субъективного состояния наблюдалось в группе, где лечение заключалось в комбинированном использовании фотохромотерапии и электрофореза ИБ (3 группе наблюдения).

Обследование больных в отдаленные сроки выявило, что после применения препарата ИБ у всех больных постепенно возвращаются клинические проявления АР. Через две недели после окончания лечения ринорея беспокоила 85,2 % больных первой группы, 65,2 % больных – второй и 52,0 % – третьей группы наблюдения. На заложенность носа жаловались 92,6 % пациентов первой группы, 56,5 % – второй и 40,0 % обследованных третьей группы. Чихание отмечали 96,3 %, 56,5 % и 52,0 % больных первой, второй и третьей групп соответственно; также снижение обоняния у 81,5 %, 60,9 % и 76, % больных. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее выраженное нарастание симптомов произошло в группе, где ИБ применялся в виде назальных инстилляций (1 группа обследования), а во второй и третьей группах, где препарат ИБ вводился по методике электрофореза, произошло увеличение интенсивности симптомов в гораздо меньшей степени, чем в 1 группе, причем наименьшая интенсивность клинических проявлений через две недели наблюдалась в группе, где лекарственный электрофорез предварялся воздействием синего монохромного светодиодного излучения (3 группа).

При объективном обследовании выявлена схожая закономерность (табл. 4).

Таблица 4

Показатели функционального состояния слизистой оболочки носа у больных КАР

Исследуемый показатель		Норма	Сроки исследования								
			1 группа			2 группа			3 группа		
			До лечения	На 5 день лечения	Через 2 недели	До лечения	На 5 день лечения	Через 2 недели	До лечения	На 5 день лечения	Через 2 недели
ПАР	СС Па/см ³ /с	0,22 ±0,01	0,44 ±0,03*	0,40 ±0,03	0,43 ±0,02	0,35 ±0,03*	0,32 ±0,02	0,34 ±0,03	0,35 ±0,03*	0,32 ±0,02	0,34 ±0,03
	СОП см ³ /с	682,6 ±35,8	371 ±20,6*	411,6 ±24,6	373,2 ±20,3	465,7 ±26,5*	496,9 ±26,5	477,8 ±27,5	461,7 ±24,1*	498,1 ±23,0	475,7 ±25,6
Назальная секреция, мм/мин		1,5 ±0,4	6,5 ±0,3*	3,0 ±0,1**	6,3 ±0,2	6,5 ±0,4*	3,1 ±0,4**	4,3 ±0,45**	6,5 ±0,3*	2,6 ±0,3**	3,5 ±0,4**
рН		7,0± 0,04	7,8 ±0,05*	7,3 ±0,02**	7,7 ±0,06	7,8 ±0,04*	7,3 ±0,04**	7,5 ±0,03**	7,8 ±0,04*	7,4 ±0,04**	7,5 ±0,03**
Транспортное время, мин.		12,5 ±5,3	26,4 ±2,0*	15,4 ±0,5**	22,8 ±1,09	30,9 ±2,7*	16,5 ±1,9**	19,8 ±2,01**	29,5 ±2,9*	17,2 ±1,8**	19,2 ±2,2**

Примечание: ПАР – передняя активная риноманометрия; СС – суммарное сопротивление; СОП – суммарный объемный поток. * – достоверное отличие показателя от нормы $p < 0,05$. ** – достоверное отличие показателя от исходных значений $p < 0,05$

Хотя ПАР достоверно значимого изменения суммарного сопротивления полости носа и суммарного объемного потока в результате лечения не выявила, объективные показатели количества назального секрета выявили уменьшение ринореи в результате лечения более чем в 2 раза



во всех группах обследования, что подтвердило эффективность ИБ как холиноблокатора для купирования назальной гиперсекреции.

Наиболее выраженные изменения количества назального секрета обнаружены в 3 группе больных, где электрофорез ИБ сочетался с фотохромотерапией. Уровень назальной секреции в этой группе через 5 дней лечения составил 2,6 мм по сравнению с исходными 6,5 мм. В 1 и 2 группах уменьшение ринореи было приблизительно одинаковым и составило 3,0 мм и 3,1 мм соответственно по сравнению с 6,5 мм. до лечения в обеих группах. Исследование ринореи через 2 недели после окончания лечения показало, что в 1 группе количество назального секрета увеличилось практически до исходных значений и составило в среднем 6,3 мм, во второй и третьей группах увеличилось менее значительно и было ближе к норме: 4,3 мм. во второй группе и 3,5 мм. – в третьей.

Показатели рН на 5 -ый день лечения приблизились к норме и составили по 7,3 в первой и второй группах и 7,4 – в третьей по сравнению с исходными 7,8 во всех группах. Через 2 недели после окончания лечения показатели рН в первой группе практически вернулись к прежним значениям – 7,7; во второй и третьей группах были ближе к норме и составили 7,5. Улучшение показателей времени сахаринового теста до 15,4 мин. по сравнению с исходными 26,4 мин. в 1 группе больных, до 16,5 мин. по сравнению с 30,9 мин. во 2 группе и до 17,2 мин. по сравнению с 29,5 мин. в третьей группе больных является, видимо, следствием нормализации количества водянистого секрета и более эффективной работой ресничек мерцательного эпителия. Через 2 недели после лечения произошло увеличение транспортного времени во всех группах: в первой оно составило 22,8 мин., во второй – 19,8 мин. и в третьей – 22 мин.

Статистическая обработка результатов клинических лабораторных исследований: клинический анализ крови, общий анализ мочи, цитологическое исследование мазков-отпечатков, исследование смывов со слизистой оболочки носа, общих и специфических IgE сыворотки крови; а также рентгенологическое и томографическое исследование околоносовых пазух, ЭКГ, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, – не выявили скольконибудь значимого достоверного изменения показателей в результате применения препарата ИБ.

Таким образом, проведенное исследование по применению препарата ИБ в лечении больных КАР показало высокую эффективность его в отношении купирования назальной гиперсекреции – одного из ведущих симптомов аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа. При оценке субъективных ощущений пациентов выявлено влияние ИБ на все основные симптомы АР: блокируя ринорею, препарат субъективно уменьшает заложенность носа, чихание, восстанавливает обоняние.

Объективные данные функционального обследования не подтверждают достоверного улучшения носового дыхания. Количественное исследование назального секрета объективно свидетельствуют о значительном уменьшении ринореи. Сахариновый тест также подтверждает улучшение транспортной функции мерцательного эпителия, что является, по-видимому, следствием увеличения эффективности работы ресничек, недостаточной в условиях гипергидратации. Уменьшение количества назального секрета приводит, вероятно, к качественным изменениям носовой жидкости, что объясняет смещение рН к нормальным величинам в результате лечения препаратом ИБ.

Исследование отдаленных результатов показало, что через две недели после прекращения применения ИБ у больных 1 группы произошло нарастание клинических проявлений АР до исходных величин, функциональные показатели практически вернулись к прежним значениям, что свидетельствует о непродолжительном действии препарата ИБ при использовании его в виде назальных инстилляций. В группах использования эндоназального электрофореза ИБ положительные результаты лечения сохранялись более длительный срок, что объясняется кумуляцией препарата в тканях, созданием некоторого депо препарата в слизистой оболочке полости носа, причем наибольшая эффективность снижения назальной гиперсекреции в ближайшие и отдаленные сроки лечения наблюдалась в группе, где лекарственный электрофорез предварялся воздействием синего монохромного светодиодного излучения (3 группа).



Сравнивая способы введения ИБ, установлено, что использование препарата по эндоназальной методике лекарственного электрофореза имеет преимущества по сравнению с использованием ИБ в виде назальных инстилляций: использование препарата 1 раз в день, отсутствие попадания инстиллята в ЖКТ при проглатывании, удлинение ремиссии заболевания при прекращении приема препарата. Предварительное воздействие на слизистую носа монохромного светодиодного излучения с длиной волны 0,48 мкм (синий свет) усиливает эффективность электрофореза, что подтверждается клиническим состоянием больных, результатами функциональных исследований.

Данное обстоятельство служит показанием к выбору указанной методики сочетанного воздействия для использования в практическом здравоохранении.

Выводы:

1. Антихолинэргический препарат – ипратропия бромид – при назальном введении эффективно снижает количество назального секрета у больных КАР и, как следствие, субъективно улучшает носовое дыхание, обоняние и уменьшается чихание.
2. Ипратропия бромид является катионом (положительно заряженным ионом) и может быть введен в слизистую оболочку носа при помощи гальванического тока с положительного полюса.
3. При введении ипратропия бромида по эндоназальной методике лекарственного электрофореза действие препарата сохраняется в течении более длительного времени по сравнению с местным применением в виде капель.
4. Предварительное воздействие на слизистую носа монохромного светодиодного излучения с длиной волны 0,48 мкм (синий свет) усиливает эффективность электрофореза ипратропия бромида, что проявляется в более выраженном снижении назальной гиперсекреции в ближайшие и отдаленные сроки лечения
5. Снижая количество назального секрета, ипратропия бромид улучшает транспортную функцию мерцательного эпителия, недостаточно эффективного в условиях гипергидратации в полости носа у больных круглогодичным аллергическим ринитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В. М. Общая физиотерапия / Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н. – СПб: СЛП, 1997. – 480 с.
2. Галеев Р. Ф. Способ количественного определения назальной секреции / Р. Ф. Галеев, Е. Н. Андриевская, Е. В. Безрукова. Мат. Всерос. юбил. конф. «Актуальные вопросы патологии уха и верхних дыхательных путей», посвященной 90-летию кафедры оториноларингологии СПбМАПО. – СПб., 2007. – С. 40–41.
3. Ильина Н. И. Эпидемиология аллергического ринита / Н. И. Ильина // Рос. ринолог. – 1999. – № 1. – С. 23–24.
4. Лопатин А. С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособие для врачей / А. С. Лопатин. – СПб.: ООО «РИЛ-АМИ», 2003. – С. 4.
5. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) / P. van Cauwenberge, C. Bachert, G. Passalacqua et al. // Рос. ринолог. – 2000. – № 3. – С. 5–25.
6. Georgitis J. W. The anticholinergic treatment of allergic perennial rhinitis / J. W. Georgitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 1992. – Vol. 90. – P. 1071–1076.
7. Long – term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0,06 % / H. B. Kaiser, S. R. Findlay, J. W. Georgitis et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 95. – P. 1128–1132.
8. Meltzer E. O. Dose – response study of ipratropium bromide nasalspray in perennial allergic rhinitis. / E. O. Meltzer, E. A. Bronsky, S. R. Findlay // J. Allergy Clin. Immunol. – 1991. – Vol. 87. – P. 150.
9. Onset and duration of inhibition of ipratropium bromide nasal spray on methacholine – induced nasal secretions / M. Wagenmann, F. M. Barroody, R. Jankowsky et al. // Clin. Exp. Allergy. – 1994. – Vol. 24. – P. 288–290.
10. Simons F. E. Learning impairment and allergic rhinitis / Simons F. E. // Allergy Asthma Proc. – 1996. – Vol. 17. – P. 185–189.