

Изменение гипервосприимчивости бронхов у больных бронхиальной астмой под влиянием кромонов и ингаляционных глюкокортикостероидов

ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава

N.M.Ivanoglo, V.P.Sergeeva, V.A.Tipikin

Changes of bronchial hyperreactivity in asthma patients in treatment with cromones and inhaled corticosteroids

Summary

We compared bronchial hyperreactivity (BHR) patterns in patients with mild and moderate bronchial asthma (BA) under therapy with cromones or inhaled glucocorticosteroids (ICS). Twenty-three patients were involved in the study. They were divided into 2 groups: the 1-st group (13 mild BA patients: 10 males, 3 females, the mean age 35.9 ± 4.6 years) was treated with sodium nedocromil 8 μg daily; the 2-nd group (10 mild and moderate BA patients: 3 males, 7 females, the mean age 44.5 ± 4.2 years) was treated with budesonide 200 to 600 μg daily (mild BA) or 800 to 1 200 μg daily (moderate BA). There was no significant change of BHR in the 1-st group. BHS decreased in the 2nd group during 1 month of ICS therapy, and then maintained for 1 year (log PD₂₀ to histamine increased by $1.34 \pm 0.35 \mu\text{g}$ ($p < 0.05$) corresponding to increase in PD₂₀ by 2.6). These results validate ICS administration as the first-line medications in BA patients including those with mild BA.

Резюме

Проводилось сравнение показателей чувствительности бронхов у больных бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести при лечении кромонами и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Обследованы 23 больных. Пациенты были распределены на две группы: 1-ю группу составили 13 больных (10 мужчин и 3 женщины, средний возраст $35,9 \pm 4,6$ года), страдающих БА легкого течения, которым был назначен недокромил натрия 8 мг / сут.; во 2-ю группу включены 10 больных (3 мужчины и 7 женщин, средний возраст $44,5 \pm 4,2$ года) с БА легкого и среднетяжелого течения, им проводили терапию иГКС — будесонидом в дозе 400–600 мкг / сут. при легком течении, 800–1 200 мкг / сут. при среднетяжелом течении БА.

В 1-й группе достоверного снижения гиперчувствительности бронхов (ГЧБ) не выявлено. При назначении иГКС снижение ГЧБ зафиксировано уже через 1 мес. от начала лечения и выявлялось при последующем динамическом наблюдении в течение года (увеличение показателя log PD₂₀ к гистамину на $1,34 \pm 0,35$ мкг, $p < 0,05$), что соответствует увеличению PD₂₀ к гистамину в 2,6 раза. Это обосновывает назначение иГКС в качестве препаратов первого ряда при лечении всех больных БА, включая легкое течение.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости БА. В основе патогенеза БА лежит хронический воспалительный процесс слизистой бронхов, проявляющийся эпизодами изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкции. Важным компонентом БА, определяющим нестабильность дыхательных путей, является гипервосприимчивость бронхов — их чрезмерная реакция на бронхоконстрикторы.

Основными базисными препаратами в лечении БА являются глюкокортикостероиды (ГКС). ГКС оказывают выраженный противовоспалительный эффект в бронхах и тем самым снижают их гипервосприимчивость.

Цель исследования

Сравнение показателей чувствительности бронхов у больных БА легкой и средней степени тяжести при лечении кромонами и ингаляционными ГКС (иГКС).

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". В нем участвовали 23 больных (13 мужчин и 10 женщин) с верифицированным диагнозом БА различного генеза, легкого и среднетяжелого течения. Все больные, включенные в исследование, не получали противовоспалительную терапию в течение длительного времени (3–12 мес.) и за месяц до обследования не переносили инфекцию верхних дыхательных путей. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных (10 мужчин и 3 женщины в возрасте 16–50 лет, средний возраст $35,9 \pm 4,6$ года), страдающих БА легкого течения. Симптомы БА в этой группе больных возникали периодически, чаще чем 1 раз в нед., но реже 1 раза в день, ночные — чаще 2 раз в мес.; в фазу ремиссии симптомы отсутствовали; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ≤ 80 %_{долж.} [1];

Новое слово в небулайзерной терапии

Бенакорт® Будесонид

Первый отечественный ГКС для ингаляций с помощью небулайзера.
Раствор для ингаляций 0,25 мг / мл или 0,5 мг / мл будесонида.

Показания к применению

- Лечение обострений БА
- Базисная терапия БА любой степени тяжести
- Лечение ХОБЛ

Бенакорт® улучшает легочную функцию, снижает бронхиальную гиперреактивность, потребность в бронходилататорах.

Бенакорт® - альтернатива системным ГКС в лечении обострений БА.

Бенакорт® может использоваться с любым типом небулайзера.

Бенакорт® не оказывает системного воздействия в рекомендуемых дозах (в дозе до 4 мг/сут. не приводит к снижению кортизола крови).



Сальгим® Сальбутамол

Ингаляционный β_2 -адреномиметик селективный
Раствор для ингаляций 1 мг / мл сальбутамола

Показания к применению

- БА любой степени тяжести, в том числе и в стадии обострения
- ХОБЛ
- Другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией дыхательных путей

Сальгим® - "золотой стандарт" небулайзерной терапии обструктивного синдрома.

Сальгим® оказывает мощный бронхолитический эффект в первые минуты ингаляции.

Сальгим® может использоваться с любым типом небулайзера.

Сальгим® - высокая безопасность и селективность к β_2 -рецепторам.



длительность заболевания составила в среднем $3,6 \pm 0,9$ года.

Во 2-ю группу включены 10 больных БА легкого и среднетяжелого течения (3 мужчин и 7 женщин в возрасте 29–65 лет, средний возраст $44,5 \pm 4,2$ года). У больных БА средней степени тяжести отмечались дневные симптомы ежедневно, ночные — чаще 1 раза в нед.; $60 \leq \text{ОФВ}_1 \leq 80$ %_{долж.} [1]; длительность заболевания составила в среднем $2,1 \pm 0,7$ года.

Всем больным проводили ингаляционный бронхопровокационный тест (БПТ) с гистамином при первичном осмотре и через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала противовоспалительной терапии.

Абсолютными противопоказаниями к проведению теста являлись: тяжелая степень обструкции дыхательных путей ($\text{ОФВ}_1 < 50$ %_{долж.} или < 1 л), инфаркт миокарда или инсульт в течение последних 3 мес., аневризма аорты или церебральных сосудов, неконтролируемая артериальная гипертензия [2, 3].

За 48 часов до исследования отменяли ингаляции недокромила натрия, за 12 часов — ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия [3]. Обследование проводилось натощак в одни и те же утренние часы. При наличии у пациентов удовлетворительных показателей функции внешнего дыхания (ФВД; $\text{ОФВ}_1 > 60$ %_{долж.}) проводили гистаминовый провокационный тест. При этом использовались гистаминовые растворы, которые готовились из порошка гистамина дифосфата (*Sigma Chemical Company, USA*), в качестве растворителя применялся буферный фосфатно-солевой раствор (БФС) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (1993 г.) [2, 4, 5].

БПТ с гистамином проводили с использованием дозового метода (8-ступенчатый тест, резервуарная методика) по схеме (таблица), предложенной *D. Kohler* [4, 6, 7].

Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Pari Provocations Test II (Paul Ritzan Pari-Werk GmbH, Germany)* и поступали через клапанную коробку с загубником.

Первым ингалировали БФС раствор, затем растворы гистамина, начиная с концентрации 0,2 мг / мл. ОФВ_1 измеряли перед БПТ, через 30 и 90 с после каждой ингаляции. Тест прекращали при снижении

ОФВ_1 на 20 % и более от исходного значения. За исходное значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных значений ОФВ_1 через 30 и 90 с после ингаляции растворителя [2, 9, 4]. Процент падения ОФВ_1 при реакции на гистамин вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{наименьшее после растворителя } \text{ОФВ}_1 - \text{наименьшее после теста } \text{ОФВ}_1}{\text{наименьшее после растворителя } \text{ОФВ}_1} \times 100$$

Результаты выражались значениями ПД_{20} (провокационная / кумулятивная доза гистамина в мкг, вызвавшая падение ОФВ_1 на 20 %) [2]. Для оценки выраженности восприимчивости дыхательных путей использовали градацию по степени тяжести:

- ПД_{20} до 30 мкг — высокая;
- 30–120 мкг — средняя;
- 120–240 мкг — низкая степень ГЧБ;
- 240–480 мкг — пороговая величина.

Пациентам 1-й группы после исходного обследования назначен недокромил натрия (дозированный аэрозольный ингалятор Тайлед минт, *Aventis, Франция*) 8 мг / сут. в 2 ингаляции с интервалом в 12 часов.

Пациентам 2-й группы проводили терапию иГКС — будесонид в виде сухой пудры (Бенакорт циклоалер, ЗАО "Пульмомед", Россия) в дозе 40–600 мкг / сут. при легком течении и 800–1 200 мкг / сут. при среднетяжелом течении БА в 2 ингаляции с интервалом в 12 часов.

Исследование гипервосприимчивости бронхов повторяли через 1, 3, 6 и 12 мес. лечения. Для анализа изменения чувствительности бронхов данные были предварительно преобразованы как логарифм ПД_{20} . Достоверность изменений показателей логарифма ПД_{20} после регулярной терапии противовоспалительными средствами в сравнении с данными до лечения анализировали с помощью парного *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок в доверительном интервале более 95 %.

Результаты

В 1-й группе пациентов, получавших Тайлед минт, у 5 человек (38,5 %) через 3 мес. наметилась тенденция к снижению ГЧБ ($\log \text{ПД}_{20}$ к гистамину увеличился на $0,46 \pm 0,28$ мкг, $p > 0,05$), и в дальнейшем ГЧБ не

Таблица
Схема проведения БПТ с гистамином

Этап	Объемы аэрозоля (пакет), л	Концентрация гистамина, мг / мл	Индивидуальная доза гистамина, мг / мкг	Кумулятивная доза гистамина, мг
1	1	0,2	0,0019 / 1,9	0,019
2	2	0,2	0,0038 / 3,8	0,0057
3	4	0,2	0,0075 / 7,5	0,0132
4	8	0,2	0,015 / 15,0	0,0282
5	1	3,3	0,030 / 30,0	0,0582
6	2	3,3	0,060 / 60,0	0,1182
7	4	3,3	0,120 / 120,0	0,2382
8	8	3,3	0,240 / 240,0	0,4782

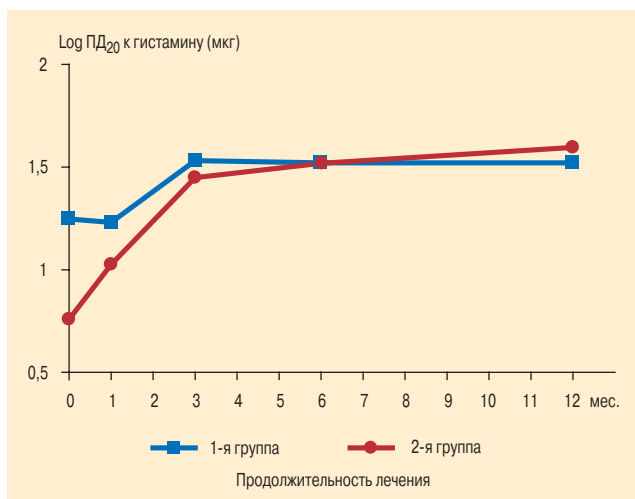


Рисунок. Изменения log PD₂₀ к гистамину у больных БА на фоне лечения Тайледом минтом (1-я группа) и Бенакортотом (2-я группа) в течение 12 мес.

изменялась. У остальных 8 (61,5 %) пациентов этой группы ГЧБ не менялась в течение всего периода наблюдения (12 мес.). Исходное значение log PD₂₀ к гистамину составило 1,58 мкг, через 12 мес. — 1,59 мкг (рисунок).

Во 2-й группе пациентов, принимавших Бенакортотом, у 9 человек (90 %) снижение ГЧБ зафиксировано уже через 1 мес. от начала лечения (увеличение log PD₂₀ к гистамину составило $0,61 \pm 0,27$ мкг, $p < 0,05$) и выявлялось при последующем динамическом наблюдении в течение года (рисунок). При обследовании через 12 мес. показатель log PD₂₀ к гистамину увеличился на $1,34 \pm 0,35$ мкг ($p < 0,05$), что соответствует увеличению PD₂₀ к гистамину в 2,6 раза.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что прием иГКС приводит к достоверному снижению ГЧБ у подавляющего числа больных БА уже на ранних (через 1 мес.) этапах лечения. Вместе с тем,

использование кромонов в качестве противовоспалительных средств не сопровождалось достоверным снижением ГЧБ в течение всего периода исследования. Это обосновывает назначение иГКС в качестве препаратов 1-го ряда при лечении всех больных БА, включая легкое течение.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
2. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; Прил.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Аллергология; 2002; 2: 21–26.
4. Коростовцев Д.С., Лукина О.Ф., Трусова О.В., Куличенко Т.В. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой: Пособие для врачей. М.; 2004.
5. Калманова Е.Н. Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2004. 3 (14): 34–37.
6. Klin G., Kohler D., Bauer C.D. et al. Standardisation of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by a reservoir method. Practical guidelines — results of a working session on "Unspecific inhalation challenges". Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 647–653.
7. Kohler D. Problems of reproducibility of inhaled dose demonstrated for the Pari "Provocations test" device I. Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 659–669.
8. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E. et al. Lung volumes and ventilatory flows. Eur.Respir. J. 1993; 6: 4–40.
9. Lindemann H. Histamin challenge test in children. Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 695–699.
10. American Thoracic Society: Guidelines for bronchial inhalation challenges pharmacologic and antigenic agents. ATN News 1980; spring: 11–19.

Поступила 27.06.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-085.234-07:616.233-092