

Сравнительная эффективность отечественных бронхолитических средств в терапии бронхиальной астмы с учетом влияния патогенных факторов заболевания

Саратовский государственный медицинский университет, Саратовский военно-медицинский институт

A.V.Skorlyakov, T.G.Shapovalova, M.M.Kirillov, V.V.Arzhnikov

A comparative efficacy of Russian bronchodilating drugs in therapy of asthma with regards to pathological agents

Summary

We examined 364 asthma patients while treated in the Saratov pulmonary centre from 1989 to 2002. The aim of the work was to improve medication course programs including Russian oral bronchodilating drugs. The coefficient of harmony of changes which indicates a rate and synchrony of dynamics of clinical and laboratory parameters under a therapy was calculated using the method of regressive-and-graphic ratio. Severity of acute asthma exacerbation and, at less extent, severity of asthma course were proven to exert decisive influence upon results of the therapy.

Резюме

Обследованы 364 больных бронхиальной астмой (БА), находившихся на лечении в городском пульмонологическом центре г. Саратова в 1989–2001 гг. Исследование проводилось с целью оптимизации тактики применения курсовых медикаментозных программ с использованием пероральных бронхолитических средств отечественного производства. Методом регрессионно-графических соотношений разработан коэффициент гармоничности изменений, характеризующий быстроту и синхронность динамики клинико-терапевтических и лабораторно-инструментальных показателей на этапах терапии. Получены доказательства решающего влияния на полноту и качество результатов лечения, степени выраженности обострения БА и, в несколько меньшей мере, степени ее тяжести.

Высокий уровень заболеваемости (по различным данным, от 1 до 10 % всего населения планеты), в т. ч. среди лиц трудоспособного возраста, возводит бронхиальную астму (БА) в ранг актуальной медико-социальной проблемы [1, 2]. Увеличение числа летальных исходов, случаев инвалидизации дает основание считать, что использование новых методов и средств противоастматической терапии не всегда приносит ожидаемые результаты [3, 4]. Внедрение в практику современных лекарственных средств лечения БА не всегда сопровождается необходимой сравнительной оценкой их эффективности и результативности*. При в целом положительной характеристике их действия не разработана стройная критерийная база для проведения такого анализа [5, 6]. Кроме того, результативность современных отечественных бронхолитиков — Теопека, Сальтоса — изучена недостаточно полно, курсовой подход к их применению учитывался лишь в единичных работах [7, 8].

Выбор указанных лекарственных препаратов связан не только с наибольшей степенью разработки их эффективности, но и ввиду недоступности для большинства населения, особенно в сельской местности, современных ингаляционных пролонгированных β_2 -агонистов.

Мало изучены оптимальные и нежелательные сочетания этих средств с препаратами базисной терапии БА, не разработаны схемы рациональной последовательности включения их в курсовые медикаментозные программы (КМП), а также возможности прогнозирования результатов лечения. Практически отсутствуют данные о сравнительной оценке эффективности и результативности КМП с учетом совокупности влияния патогенных факторов БА: степени тяжести, степени выраженности обострения и клинико-патогенетического варианта.

Настоящее исследование проводилось с целью оптимизации тактики применения КМП с включением бронхолитических средств отечественного производства у больных БА на основе комплексной оценки их сравнительной эффективности и результативности. Были обследованы 364 больных БА, находившихся на лечении в городском пульмонологическом центре г. Саратова в 1989–2001 гг. Средний возраст пациентов составил 41,5 года. Из них мужчин было 76 (20,9 %), женщин — 288 (79,1 %). У большинства больных продолжительность заболевания превышала 3 года и преобладал неаллергический вариант БА (в 51,8 %); соответственно частота случаев аллергической астмы составила 14 %, смешанной —

* — Под термином "результативность" мы подразумеваем оценку быстроты и содружественности динамики КТП (клинико-терапевтических показателей) и ЛИП (лабораторно-инструментальных показателей) в течении БА на этапах клинического наблюдения, под термином "эффективность" — оценку быстроты динамики только КТП на этих же этапах.

34,2 %. Частота сопутствующей патологии не превышала 17 %. Лица с тяжелыми заболеваниями внутренних органов в число обследуемых не включались.

На догоспитальном этапе больные легкой и средне-тяжелой БА (БАЛТ, БАСТ без сГКС — 116 человек) получали β-адреномиметики (В-АМ) короткого действия и Эуфиллин, больные среднетяжелой, в ряде случаев (БАСТ с сГКС — 173 человека) и тяжелой БА (БАТТ — 75 человек) — системные глюкокортикоиды (сГКС) — В-АМ и Эуфиллин. Часть больных (24 — с БАЛТ, 60 — с БАСТ, 21 — с БАТТ) получали флунизолид.

На 3–5-е сут. пребывания в стационаре больным назначались КМП, включавшие в себя пероральные бронхолитические средства отечественного производства — Эуфиллин, Теопек, Сальтос. При этом количество больных внутри групп БАЛТ, БАСТ и БАТТ, получавших различные бронхолитические средства, было приблизительно равным. Больным БАЛТ (1-я группа), в среднем, в течение первых 3–5 сут. назначались инфузии Эуфиллина. Больным БАСТ в течение 1–2 нед. наряду с приемом одного из вышеобозначенных бронхолитиков проводились инфузии сГКС и Эуфиллина (2-я группа) и в ряде случаев назначался преднизолон в дозе 20 мг / сут. (3-я группа). Больные БАТТ (4-я группа) получали пероральные сГКС, в среднем — 25–30 мг / сут.

Пациенты обследовались трижды: при поступлении в стационар — непосредственно перед назначением КМП, на 10–15-е сут. (на высоте медикаментозной нагрузки) и на 20–25-й дни — перед выпиской из стационара.

В 3,5 % случаев среднетерапевтическая суточная доза перорального бронхолитического средства была уменьшена, а в 8 % случаев бронхолитический препарат был отменен ввиду выраженного побочного действия.

При анализе результативности курсовой медикаментозной терапии различными КМП использовались как клинико-терапевтические показатели (КТП), включающие в себя оценку тяжести дыхательной недостаточности, количественную и качественную характеристику приступов удушья, продолжительность межприступных промежутков, выраженность бронхообструкции, по данным аускультации легких, характер и количество отделяемой мокроты, суточную потребность в ингаляциях В-АМ, необходимость в экстренной и плановой инфузионной терапии Эуфиллином и сГКС, так и лабораторно-инструментальные показатели (ЛИП), в т. ч. характер и степень нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), выраженность общевоспалительного синдрома (по определению лейкоцитарного индекса интоксикации, СОЭ, уровню среднемолекулярных пептидов плазмы крови), тип кровотока (исследование центральной гемодинамики), состояние вегетативного тонуса (по индексу Кердо и вегетативному показателю ритма (ВПР) и выраженность аллергического воспаления (на основе клинической симптоматики, результатов специфических аллергологических проб, уровня эозинофилии крови).

Алгоритм оценки степени выраженности обострения БА предполагал оценку КТП и ЛИП в баллах согласно специально разработанным шкалам. Сравнительная оценка результативности лечения больных БА в группах осуществлялась на основе анализа динамики изначально измененных КТП и ЛИП, а также методом качественного анализа по индивидуальным результатам лечения больных в каждой группе. Для упрощения оценки, учитывая множественность использованных критериев, а именно — 21, нами был разработан коэффициент гармоничности изменений, характеризующий быстроту и синхронность динамики КТП и ЛИП на этапах терапии и представляющий собой соотношение скоростей изменений средних величин суммарных КТП и ЛИП:

$$K_g = \frac{\text{скорость клинико-терапевтических изменений}}{\text{скорость лабораторно-инструментальных изменений}}$$

Методом регрессионно-графических соотношений вариационного ряда показателей K_g в динамике БА были определены пределы их диагностических значений. При этом варианты соотношений динамики КТП и ЛИП были следующими:

1. Отсутствие динамики показателей (такой вариант имел место в ряде случаев на 1-м этапе наблюдения).
2. Прекращение динамики изменений КТП и ЛИП (такой вариант отмечался в ряде случаев на 2-м этапе наблюдения).
3. Дисгармоничность динамики исследуемых показателей: разнонаправленные соотношения скоростей динамики КТП и ЛИП.
4. Асинхронность динамики показателей: отмечаются значительные различия в темпе изменений.
5. Динамика КТП и ЛИП носит характер содружественного улучшения.
6. Динамика КТП и ЛИП носит характер содружественной нормализации.

Отрицательные значения K_g свидетельствовали о дисгармоничной (разнонаправленной) динамике КТП и ЛИП, положительные ($< 0,35$ и $> 2,5$) — о ее асинхронности и, зачастую, об отставании динамики ЛИП по отношению к КТП, и положительные (от 0,5 до 2,5) определяли синхронность и содружественность изменений (таблица).

Отмечено, что при БАЛТ и БАСТ без сГКС наиболее быстрая клиническая динамика была характерна для Сальтоса, но при этом на 1-м этапе обследования отмечался большой процент дисгармоничных соотношений анализируемых показателей, вероятно, вследствие избыточной стимуляции ВНС и ЦГД, явившейся причиной множества побочных эффектов, в ряде случаев приведших к отмене препарата (о чем указано ранее). Однако эти явления практически нивелировались на 2-м этапе, о чем свидетельствует и наибольший процент (50) полных ремиссий (с нормализацией всех параметров лабораторно-инструментального блока) при использовании этого препарата в составе КМП (по данным качественного анализа — в 60,9 % случаев).

Таблица

Характер динамики соотношений скоростей изменений КТП и ЛИП при БА на этапах обследования (%)

Группа	Варианты КМП	Варианты динамики КТП и ЛИП в течение БА									
		Без динамики	Прекращение динамики	Дисгармоничность		Асинхронность		Содружественное улучшение		Содружественная нормализация	
				Этапы		Этапы		Этапы		Этапы	
				1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й
1–2	Эуфиллин	2,9	5,9	23,5	5,9	44,1	26,6	8,8	20,6	17,6	44,1
	Теопек	2,8	5,7	25,7	17,1	42,8	40,0	28,7	14,4	–	22,8
	Сальтос	–	–	42,3	–	38,5	34,6	15,4	15,4	3,8	50,0
3	Эуфиллин	–	–	20,0	12,5	55,0	35,0	22,5	25,5	2,5	27,5
	Теопек	–	–	18,2	9,1	61,8	49,1	12,7	16,4	7,3	25,4
	Сальтос	–	–	23,7	13,4	55,9	48,8	16,9	17,5	3,5	20,3
4	Эуфиллин	2,9	–	14,8	11,8	58,8	50,0	23,5	23,5	–	14,7
	Теопек	–	8,3	8,3	8,3	66,7	41,7	25,0	25,0	–	16,7
	Сальтос	–	–	8,7	8,7	61,0	60,9	26,1	17,4	4,2	13,0

Для Эуфиллина было характерно более постепенное, медленное развитие эффекта, но он был менее дисгармоничным и асинхронным. При этом достигнутый результат был несколько худшим, чем при использовании Сальтоса — полная ремиссия достигнута в 44,1 % случаев (по данным качественного анализа — в 48,5 %).

При приеме Теопека отмечался высокий процент дисгармоничности в силу стимулирующего действия на ВНС и ЦГД как на 1-м, так и на 2-м этапах обследования, но все же в значительно меньшей мере, чем при применении Сальтоса. Это происходило вследствие значительного запаздывания динамики ЛИП (процент полных ремиссий в этой группе составил 22,8; по данным качественного анализа — 38,5). В целом при БАЛТ наиболее быстрый и лучший эффект достигался при приеме Сальтоса.

При БАСТ с сГКС высокий процент дисгармоничности динамики КТП и ЛИП на 1-м этапе обследования был характерен для всех КМП также вследствие стимулирующего воздействия терапии на ЦГД и ВНС, но это отношение было менее заметным, чем в группах БАЛТ и БАСТ без сГКС. Асинхронность отмечалась как на 1-м, так и на 2-м этапах во всех группах, что свидетельствовало об определенном и значительном отставании улучшений ЛИП. В целом при БАСТ с сГКС были отмечены значительно худшие результаты в достижении полных ремиссий, чем при БАЛТ и БАСТ без сГКС; соответственно — 20,3 % при КМП с включением Сальтоса (по данным качественного анализа — в 20,8 %), от 25,4 % до 27,5 % — при использовании Теопека и Эуфиллина (по данным качественного анализа — от 27,5 % до 31,3 %). Заметного преимущества какой-либо КМП выявлено не было.

При БАТТ динамика показателей на 1-м этапе была наименее дисгармоничной вследствие более вялого реагирования ЛИП на проводимую терапию. Гиперсимпатикотония и существенные изменения параметров ЦГД отмечались лишь в единичных случаях. Асинхронность в значительной степени отмечалась во всех группах лечения как на 1-м, так и на

2-м этапах вследствие очень медленного улучшения измененных ЛИП. В целом яркого преимущества в результативности какой-либо из использованных КМП выявлено не было, однако, судя по результатам (см. таблицу), необходимо отметить некоторое, хотя и незначительное, преимущество Теопека по уровню достижения полных ремиссий, по сравнению с Эуфиллином и особенно с Сальтосом. Вероятное объяснение этому — снижение рецепции и торможение реагирования В-системы у больных БАТТ вследствие биохимических и структурных изменений субстрата бронхиального дерева. У Теопека, как известно, основной бронхолитический эффект опосредован миорелаксирующим действием.

В целях наибольшей достоверности решения основной задачи исследования последовательно проводилось несколько "внутренних" типов анализа для всех 4 групп, но и при этом основным принципом объединения больных в подгруппы были степень тяжести заболевания и характер проводимой терапии (КМП): 1-й — тип анализа без учета вариантности БА (общий сравнительный анализ); 2-й — с учетом вариантности БА (доказательный анализ влияния варианта БА на результаты лечения); 3-й — без учета вариантности БА, но с учетом степени выраженности обострения заболевания (доказательный анализ влияния степени выраженности обострения заболевания на результаты лечения); 4-й — заключительный анализ — с учетом всех указанных патогенных факторов БА с последующим определением корреляционных связей КТП и ЛИП и выявлением достоверных критериев, определяющих результативность терапии БА.

В целом проведенное исследование позволило констатировать:

1. При БАЛТ различной вариантности наиболее быстрый клинический эффект достигался при приеме Сальтоса (отсутствие каких-либо симптомов БА к концу госпитализации отмечено у 55 % больных неаллергической БА и СБА и у 87 % — при АБА), при этом у больных с неаллергической БА

достигнутый результат был более быстрым и полным, тогда как при СБА (смешанной БА) полнота развития результата запаздывала при всех КМП, а при аллергической БА наилучшая результативность была достигнута при приеме Теопека (высокие результаты были достигнуты в 75 %, тогда как при приеме Сальтоса — в 50 %, Эуфиллина — в 60 %). В целом наилучшая эффективность и результативность достигались у больных АБА.

- При БАСТ без сГКС влияние варианта БА на результаты лечения было столь же закономерно, но прослеживалось значительно меньше.
- При БАСТ с сГКС и БАТТ влияние варианта БА и используемых КМП на исход лечения практически не прослеживалось. Больных с чисто атопической формой БА среди больных БАТТ не было. При всех КМП было отмечено запаздывание динамики ЛИП и значительно худшие результаты, чем при БАЛТ и БАСТ без сГКС, однако по числу полных ремиссий в течении БА необходимо отметить некоторое преимущество Теопека и Эуфиллина при неаллергической БА. Высокие результаты лечения в этом случае были достигнуты в 21–22 % случаев, тогда как при приеме Сальтоса — в 16,7 %. При СБА существенных различий в результативности КМП не было. При АБА лучший результат получен при приеме Теопека (в 44,5 %), тогда как при использовании Сальтоса он достигался лишь в 22 % случаев.
- Было доказано, что наилучшая результативность была характерна для лечения больных БАЛТ и БАСТ без сГКС (38,5–60,9 % полных ремиссий) и значительно худшей — при БАСТ с сГКС (соответственно — 20,8–32,5 %) и БАТТ (9,1–16,7 %).
- Результативность проведенного комплексного лечения зависела от степени тяжести заболевания и степени выраженности обострения и в меньшей мере — от вида бронхолитика в составе КМП.
- Все используемые пероральные бронхолитические средства в той или иной степени сопровождались побочными действиями, связанными с гиперсимпатикотонией (сердцебиение, тремор, нарушение сна, повышенная возбудимость) и возникновением симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, боль в эпигастриальной области). Это требовало корректировки лечения, а в ряде случаев — отмены препарата. Наиболее часто (в 12,5–14,3 %) побочные действия отмечались при применении Сальтоса, особенно при АБА.

В процессе обобщения полученных результатов доказано следующее:

- Быстрота достижения положительного результата лечения больных БА прежде всего зависит от степени выраженности обострения: чем оно более выражено, тем хуже результаты лечения больных в стационарный период.
- На качество лечения в целом (полноту и синхронность) определяющее влияние оказывала степень тяжести самой БА.
- При БАЛТ и БАСТ без сГКС существенное влияние на результативность лечения оказывает клинико-патогенетический вариант БА: при АБА она значительно выше, чем при неаллергической и смешанной астме.
- Достоверными маркерами прогнозируемой эффективности лечения (по данным корреляционного анализа) служат следующие факторы: степень дыхательной недостаточности, суточное количество, тяжесть и длительность приступов удушья, продолжительность межприступных промежутков, сроки наступления неполной ремиссии, суточные дозы Эуфиллина и длительность проводимого курса его внутривенных инфузий.
- Выбор бронхолитика перорального применения (особенно Сальтоса) должен быть обоснован с учетом противопоказаний, возможных побочных действий, а предпочтительность выбора — с учетом факторов БА, что показали результаты проведенного анализа.

Получены доказательства решающего влияния на формирование и качество общего результата лечения БА — в первую очередь степени выраженности обострения заболевания и, несколько в меньшей мере, степени ее тяжести. В результате анализа большого клинического материала были выработаны критерии, методики и алгоритмы анализа эффективности и результативности лечения, что дает врачу возможность комплексной и своевременной оценки состояния больного и принятия правильных и своевременных решений по тактике ведения больного БА.

Литература

- Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
- Hannaway P.J. Demographic characteristics of patients experiencing near-fatal and fatal asthma. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (1, pt 2): 94.
- Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. "Global Asthma control": возможно ли достижение целей терапии? Аллергология 2001; 1: 15–20.
- Paskam S. Difficult asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15 (1): 233.
- Сильвестров В.П. Некоторые дискуссионные замечания к материалам международного консенсуса по диагностике и лечению бронхиальной астмы (письмо в редакцию). Рос. мед. журн. 1996; 2: 16–18.
- Ермаков В.С., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Фармакоэкономическая и клиническая эффективность применения отечественных противоастматических средств. Пульмонология 1997; 3: 65–70.
- Титова Е.В. Фармакокинетика, фармакодинамика и клиническая эффективность отечественных пролонгированных препаратов теофиллина и сальбутамол у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
- Смирнова Н.А., Кузнецов А.Н. Опыт использования отечественных противоастматических препаратов. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. док. М.; 1999. 256, № 36. 14.

Поступила 12.07.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234