

О.А.Суточникова, А.В.Черняк

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕНАКОРТА У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

SAFETY AND TOLERANCE OF BENACORT IN PATIENTS WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA.

О.А. Soutotchnikova, A.V. Cherniak

### Summary

In some patients with aspirin-induced asthma ingestion of aspirin and other non-steroid antiinflammatory drugs is associated with development of severe bronchoconstriction. Similar symptoms may be induced in these patients by substances traditionally used as a preservative for the food industry and now as a carrier in some antiasthmatic dry powder inhalers (Benacort®, Russia, 1 dose: 200 mg of budesonide and 9,8 mg of sodium benzoate). The present study has assessed the safety of sodium benzoate in aspirin-induced asthma patients.

### Резюме

Среди клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы аспириновая астма занимает особое место. Тяжелые приступы удушья могут возникать после приема аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов, употребления в пищу продуктов, содержащих красители и консерванты со сходной структурой. Настоящим исследованием доказано, что бензоат натрия, традиционно используемый в пищевой промышленности как консервант и в фармакологической в составе ингаляционного глюкокортико-стероида бенакорта как носитель, является безопасным для больных аспириновой бронхиальной астмой.

Безопасность лекарственных препаратов волнует не только их создателей, но и врачей, назначающих эти препараты, и пациентов, которые их принимают. Эффективность российского ингаляционного кортикостероида бенакорта для базисной терапии бронхиальной астмы (БА) доказана многими научными исследованиями и многолетним опытом практического применения [3,6]. Но среди клинко-патогенетических вариантов БА особое место занимает аспириновая астма. У таких больных прием аспирина ассоциирован с развитием ринореи, заложенности носа, тяжелой бронхоконстрикции. Особенно тяжелой формой БА страдают больные с "аспириновой триадой": чувствительность к аспирину, приступы удушья, хронический риносинусит с полипами носа. Тяжелое течение этого заболевания у пациентов часто осложняется развитием астматического статуса, приводит к ранней зависимости от глюкокортикоидных гормонов и инвалидизации. Приступы удушья, заложенность носа, ринорея у больных аспириновой БА могут возникать после приема и нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, ибупрофен и т.д.) [10,11,14,15]. Частота перекрестных реакций составляет от 60 до 100% [2]. 30% больных реагируют также на пищевые добавки: красители (тартразин) и консерванты — соли бензойной кислоты (бензоаты). Существует большое число

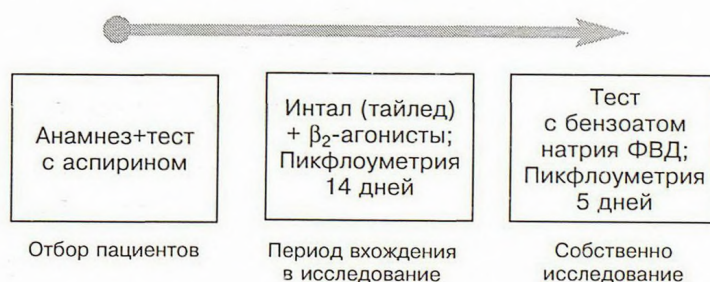
содержащих бензоаты веществ, но больные не обязательно чувствительны к каждому из них [1]. В бенакорте в качестве носителя используется бензоат натрия в количестве 9,8 мг в одной ингаляционной дозе, поэтому логично возникает вопрос: не может ли бенакорт вызывать аспирининдуцированные реакции у больных аспириновой БА?

Целью нашего исследования явилось изучение переносимости и безопасности бенакорта у больных аспириновой БА.

### Материалы и методы

Для проведения исследования был разработан протокол исследования и его дизайн.

### Дизайн исследования



Выработаны критерии включения/исключения пациентов в исследование.

#### Критерии включения

- больные аспириновой БА легкой или средней степени тяжести течения,
- стадия ремиссии (последнее обострение более 4 нед назад),
- возраст от 20 до 55 лет,
- аспириновая триада в анамнезе,
- терапия инталом, тайледом,  $\beta_2$ -агонистами, положительный тест с аспирином.

#### Критерии исключения

- проводимая ранее десенсибилизация,
- поддерживающая глюкокортикостероидная терапия,
- $FEV_1 < 60\%$ .

Обследовано 20 больных с указанием на непереносимость аспирина в анамнезе. Тест с аспирином был положительный только у 5 пациентов из этой группы. Таким образом, в исследовании участвовали 5 женщин в возрасте от 24 до 57 лет с аспириновой триадой в анамнезе. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет. У 4 пациенток степень тяжести заболевания была средней, у 1 — легкой. Поддерживающей кортикостероидной терапии больные не получали, а использовали бронхолитики (сальтос, сальбутамол, вентолин) и кромогликат натрия. Все пациенты дали согласие участвовать в исследовании. Исследование проводилось в период ремиссии.  $FEV_1$   $85 \pm 7\%$  от должного значения в среднем по группе,  $PC_{20}$   $0,005 \pm 0,01$  мг/мл.

#### Диагностический тест с ацетилсалициловой кислотой

Для подтверждения диагноза пациентам проводили тест с аспирином (порошок аспирина внутрь дозированно) по однодневной методике, рассчитанной на 8 ч [14, 16]. Перед проведением теста проводили осмотр больных, выяснение субъективных жалоб, аускультация, пикфлоуметрия. Начальная доза аспирина составила 5 мг. При отсутствии клинических признаков непереносимости (слезотечение, явления ринита, затрудненное дыхание, приступ удушья, другие проявления) через каждый час дозу аспирина удваивали до появления одного или нескольких указанных симптомов и/или падение пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 25% и более от исходного значения позволяло считать тест положительным.

Период вхождения в исследование составил 2 нед, в течение которых после проведения теста с аспирином пациенты принимали кромогликат натрия или недокромил натрия,  $\beta_2$ -агонисты, измеряли ПСВ в утренние и вечерние часы и фиксировали показатели в дневниках.

Изучение переносимости и безопасности бензоата натрия у больных аспириновой БА проходило в течение 5 дней. Ежедневно до начала исследования пациентам проводили спирометрию, пикфлоуметрию, после чего больные ингалировали бензоат натрия в виде сухой пудры: 10 мг в 1-й день исследования,

20 мг во 2-й, 30 мг в 3-й день и т.д., максимальная доза назначалась в 5-й день исследования и составила 50 мг. Повторную спирометрию проводили через 5, 15, 30 и 60 мин после ингаляции бензоата натрия, пикфлоуметрию — через 2, 3 и 4 ч после ингаляции бензоата натрия.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ (*Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc.*). Все численные данные представлены как  $mean \pm SD$ . Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного критерия *Wilcoxon*. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Полученные результаты и обсуждение

Проведение провокационного теста с аспирином остается "золотым стандартом" во всем мире для установления точного диагноза аспириновой БА [4,5,16]. Пробу нельзя проводить при указании в анамнезе на реакцию по типу анафилактического шока в ответ на прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Относительными противопоказаниями считаются осложнения БА с развитием дыхательной недостаточности 2 и 3 степени; осложнения, связанные с сопутствующей патологией почек, печени, крови и индивидуальная непереносимость глюкокортикостероидов, а также изменения нервно-психического состояния. Проведение пробы возможно, если  $ОВФ_1$  составляет 80% и более от должных значений [7]. В большинстве клинических случаев диагноз чувствительности к аспирину основан на наличии в анамнезе неблагоприятной реакции, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами. В результате это может привести к ложным положительным и отрицательным диагнозам.

Остается неясным, почему только у некоторых астматиков развиваются симптомы после приема аспирина. Последние достижения в области развития молекулярных методик, вероятно, смогут проникнуть в патомеханизмы чувствительности к аспирину. Некоторые исследователи отводят определенную роль генетической предрасположенности в развитии чувствительности к аспирину, но эти механизмы требуют дальнейшего изучения [9]. Диагностический тест с аспирином был положительным у 5 из 20 обследованных с реакцией на прием нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе. Доза аспирина, вызвавшая аспирииндуцированные реакции, составила  $24 \pm 15,2$  мг в среднем по группе. Из клинических проявлений отмечалось сочетание симптомов: заложенность носа вплоть до прекращения носового дыхания, одышка, гиперемия лица и сухие хрипы в грудной клетке при аускультации — у 2 пациенток; ринит, затрудненное дыхание и сухие хрипы — у 2 пациенток; затрудненное дыхание, гиперемия, отек лица и сухие хрипы — у 1 пациентки. Слезотечение не наблюдалось ни у одной из обследуемых. ПСВ до теста составила  $380 \pm 47,4$  л/мин в среднем

по группе, а после его окончания —  $271 \pm 50,3$  л/мин, что на 28,7% ниже по сравнению с исходным значением. По степени выраженности и тяжести развившийся бронхоспазм и другие, индуцированные приемом аспирина реакции, не являлись тяжелыми и

были купированы в течение 20–30 мин от начала их возникновения ингаляциями 200–400 мкг бронхолитиков (сальбутамол, вентолин). У 1 пациентки явления ринита сохранялись в течение 60 мин, и ей был внутривенно введен преднизолон 90 мг. И еще у

Таблица

**Влияние бензоата натрия на показатели спирометрии и ПСВ**

| Исследуемые параметры                   | Дни исследования и доза бензоата натрия |                              |                             |             |             |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|
|                                         | 1-й (10 мг)                             | 2-й (20 мг)                  | 3-й (30 мг)                 | 4-й (40 мг) | 5-й (50 мг) |
| <b>FVC, % от долж.:</b>                 |                                         |                              |                             |             |             |
| исходно                                 | 120,2±7,4                               | 122,6±13,5                   | 119,6±19,7                  | 113,6±19,1  | 119,2±15,2  |
| через 5 мин                             | 121,8±12,7                              | 120,2±7,4                    | 115,8±13,4                  | 116,0±13,9  | 119,8±15,7  |
| через 15 мин                            | 121,6±11,9                              | 117,6±3,7                    | 115,8±15,1                  | 115,6±15,6  | 123,6±11,8  |
| через 30 мин                            | 124,6±11,6                              | 118,6±3,6                    | 116,8±14,5                  | 117,0±15,3  | 123,2±12,9  |
| через 60 мин                            | 124,8±9,6                               | 117,0±7,1                    | 110,4±11,9                  | 115,0±16,3  | 126,9±11,6  |
| <b>FEV<sub>1</sub>, % от долж.:</b>     |                                         |                              |                             |             |             |
| исходно                                 | 88,2±13,9                               | 88,2±10,4                    | 85,0±13,2                   | 80,8±10,9   | 86,4±11,8   |
| через 5 мин                             | 87,0±13,5                               | 88,4±8,9                     | 83,6±11,5                   | 81,0±9,6    | 86,2±12,7   |
| через 15 мин                            | 88,6±12,5                               | 86,4±8,9                     | 82,8±12,2                   | 79,0±7,6    | 90,0±8,8    |
| через 30 мин                            | 89,2±13,6                               | 88,0±8,6                     | 80,8±13,6                   | 82,8±5,6    | 86,6±9,9    |
| через 60 мин                            | 88,2±10,8                               | 83,8±9,4                     | 76,4±12,1<br><i>p</i> =0,05 | 81,8±7,8    | 87,2±6,1    |
| <b>PEF, % от долж.:</b>                 |                                         |                              |                             |             |             |
| исходно                                 | 86,0±11,4                               | 86,4±10,4                    | 84,0±12,5                   | 83,0±18,1   | 88,0±20,8   |
| через 5 мин                             | 81,4±9,9                                | 82,8±15,5                    | 78,0±17,4                   | 80,0±12,3   | 85,4±16,9   |
| через 15 мин                            | 79,8±12,2                               | 86,4±13,8<br><i>p</i> =0,006 | 76,0±17,1                   | 77,4±10,4   | 89,6±11,1   |
| через 30 мин                            | 84,0±14,8                               | 82,2±10,2                    | 78,0±15,3                   | 79,0±8,9    | 85,0±14,9   |
| через 60 мин                            | 83,6±16,6                               | 85,2±11,4                    | 75,0±15,4<br><i>p</i> =0,04 | 79,6±9,7    | 85,2±14,4   |
| <b>FEF<sub>25–75</sub>, % от долж.:</b> |                                         |                              |                             |             |             |
| исходно                                 | 43,6±22,2                               | 38,4±17,8                    | 37,2±16,8                   | 34,6±11,3   | 37,6±16,3   |
| через 5 мин                             | 41,4±22,7                               | 40,0±15,8                    | 38,0±12,9                   | 33,6±11,8   | 38,4±16,6   |
| через 15 мин                            | 40,8±22,6                               | 39,2±14,3                    | 37,0±13,9                   | 32,2±9,7    | 44,4±9,8    |
| через 30 мин                            | 41,2±23,7                               | 38,4±15,6                    | 34,0±13,7                   | 33,8±10,2   | 36,8±14,1   |
| через 60 мин                            | 37,8±17,1                               | 35,2±13,7                    | 31,8±13,1                   | 43,0±10,3   | 34,2±13,9   |
| <b>ПСВ, л/мин:</b>                      |                                         |                              |                             |             |             |
| исходно                                 | 386±58,9                                | 40±54,1                      | 391± 55,9                   | 384±55,9    | 392±54,1    |
| через 2 ч                               | 358±55,4                                | 35±55,4<br><i>p</i> =0,02    | 352±10,9<br><i>p</i> =0,03  | 368±63,8    | 374±63,1    |
| через 3 ч                               | 386±55,2                                | 376±57,7                     | 364±55,5                    | 384±56,8    | 398±55,4    |
| через 4 ч                               | 405±67,4                                | 392±64,2                     | 384±19,5                    | 386±54,6    | 398±54,5    |

Примечание. *p* — достоверность различий по сравнению с исходным значением.

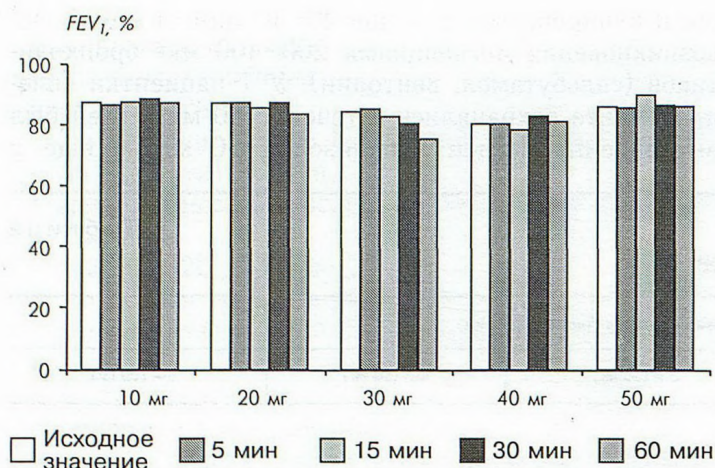


Рис.1. Показатели FEV<sub>1</sub> после ингаляции бензоата натрия.

1 пациентки явления умеренного бронхоспазма сохранялись в течение 40 мин, в связи с чем внутривенно был введен дексазон 8 мг.

Ингибция циклооксигеназы, как результат специфического воздействия аспирина, может привести к: а) дисбалансу между протективными и бронхосуживающими простагландинами и тромбоксанами; б) ингибции синтеза простагландинов и стимуляции поколения токсических медиаторов тромбоцитами и другими воспалительными клетками, в) возникновению сдвига метаболизма арахидоновой кислоты от циклооксигеназного пути к липоксигеназному, ведущему к усилению продукции лейкотриенов, а именно пептидолейкотриены являются важными медиаторами аспиринаиндуцированных неблагоприятных реакций [9]. Поэтому последующие 14 дней пациенты находились на терапии бронхолитиками и мембраностабилизаторами под контролем ПСВ в утренние и вечерние часы. Состояние пациентов оставалось стабильным, ухудшения самочувствия больные не отмечали. ПСВ в этот период в среднем по группе составила: утром 342 л/мин, вечером 403 л/мин.

Хотя аспирин является только одним из многих факторов, провоцирующих астматические приступы у больных, наличие чувствительности к нему предвещает тяжелое и затяжное заболевание дыхательных путей.

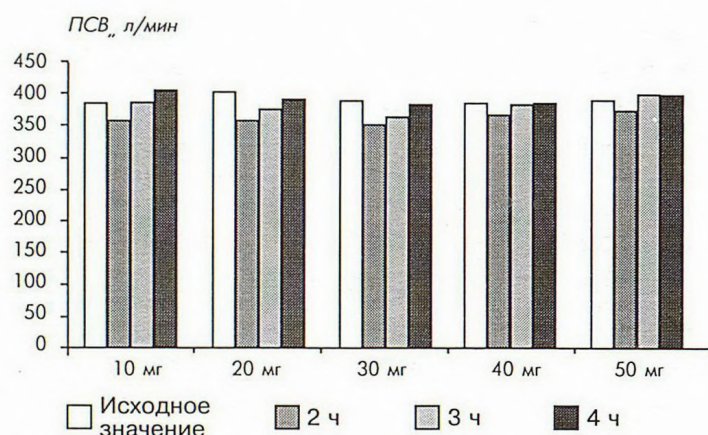


Рис.2. Показатели ПСВ после ингаляции бензоата натрия.

Ведение больных аспириновой БА должно быть комплексным. Стандартная терапия не отличается от лечения других форм заболевания, но она должна быть безопасной для этих пациентов [8,12,13]. Бензоат натрия, входящий в состав российского ингаляционного глюкокортикостероида бенакорта и традиционно используемый в пищевой промышленности как консервант, до настоящего времени находится в списке субстанций, способных вызывать аспиринаиндуцированные реакции. Во время изучения безопасности и переносимости бензоата натрия жалоб пациенты не предъявляли и ухудшения самочувствия не отмечали. Аускультация не выявила появления хрипов в грудной клетке ни в один из дней исследования. Достоверных изменений контролируемых параметров спирометрии (FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, FEF<sub>25-75</sub>) через 5, 15, 30 и 60 мин после ингаляций 10, 20, 30, 40 и 50 мг бензоата натрия по сравнению с исходным значением не выявлено (рис.1). Также не произошло достоверных изменений показателей ПСВ через 2, 3 и 4 ч после ингаляций указанных доз бензоата натрия по сравнению с исходным значением (см. таблицу, рис.2).

## Вывод

Анализ полученных в ходе исследования результатов показывает, что бензоат натрия, используемый в качестве носителя для ингаляционного кортикостероида, хорошо переносится больными аспириновой БА. При ингаляционном использовании даже высоких доз он не вызывает аспиринаиндуцированных клинических проявлений и достоверного изменения контролируемых показателей спирометрии и пикфлоуметрии. Таким образом, российский ингаляционный кортикостероид бенакорт является безопасным препаратом для базисной терапии больных аспириновой БА.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гершвин М.Э. Бронхиальная астма. М.; 1984.
- Либерман Ф., Кроуфорд Л. Лечение больных аллергией. М.; 1986.
- Молостова Т.Н. Применение отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида в лечении больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
- Нуржанова С.А. Клиника, диагностика и лечение больных аспириновой астмой: Метод. указания для врачей. Л.; 1988.
- Сулаквелидзе И.В. Изучение клинко-патогенетических особенностей и терапии аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
- Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В. и др. Влияние отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида на воспаление и гиперреактивность бронхов при длительном лечении больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1996; 3: 48-51.
- Федосеев Г.Б., Нуржанова С.А., Сеницына Т.М. и др. Клиника, диагностика и лечение больных бронхиальной астмой с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты. Там же 1988; 3: 74-78.
- Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Аспириновая астма (клиника, патогенез, лечение). Там же 1997; 3: 64-68.

9. Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Rozniecki J., Szmidt M. Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171–178.
10. Marquette C.H., Saulnier F., Leroy O. et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow up study of 145 asthmatic patients with who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 76–81.
11. Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M., Augusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.*, 1989; 2: 127–129.
12. Stevenson D.D. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 74: 617–622.
13. Sweet J.M., Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A. Long-term effects of aspirin desensitization. Treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *Ibid.* 1990; 85: 59–69.
14. Szczeklik A., Schmitz Schumann A. Aspirin-induced asthma: From pathogenesis to therapy. *Allergol. et Immunopathol.* 1993; 21 (1): 35–40.
15. Szczeklik A. Aspirin sensitivity, rhinitis and asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (47): 292–293.

Поступила 01.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–24–002–085.33

*А.И.Синопальников, Ю.Г.Белоцерковская, А.Г.Романовских*

## РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии  
Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва

RESULTS OF MULTI-CENTER NON-RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE TRIAL OF EFFICACY  
AND SAFETY OF LEVOFLOXACIN IN MODERATE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

*A.I.Sinopalnikov, Yu.G.Belotserkovskaya, A.G.Romanovskikh*

### Summary

The article shows results of Russian multi-center trial of efficacy and safety of levofloxacin in moderate community-acquired pneumonia (CAP) patients took place from October, 2001, to November, 2002, at Moscow, Nizhny Novgorod, Samara, Ekaterinburg, Chelyabinsk, Tyumen and Irkutsk. The trial involved 77 patients (37 females and 40 males with the average age of  $40.8 \pm 14.4$  yrs) admitted to a hospital with the CAP. Levofloxacin was given in a standard dose of 500 mcg once a day, the average length of the treatment was 9.2 days. The clinical efficacy of the single-therapy with levofloxacin was 98.7%. Adverse effects were noted in 4 cases (nausea was in 4 patients and headache was in 1 patient). The therapy was abolished in 1 case due to the adverse effects.

### Резюме

В статье представлены результаты российского многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности левофлоксацина в лечении больных среднетяжелой внебольничной пневмонией (ВП), проходившего с октября 2001 по ноябрь 2002 г. в Москве, Нижнем Новгороде, Самаре, Екатеринбурге, Челябинске, Тюмени и Иркутске. В исследование были включены 77 пациентов (37 женщин и 40 мужчин; средний возраст составил  $40,8 \pm 14,4$  года), госпитализированных по поводу ВП. Левофлоксацин назначался в стандартной дозе 500 мг 1 раза в сутки внутрь, средняя продолжительность терапии составила 9,2 дня. Клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином составила 98,7%. Нежелательные явления при приеме антибиотика были отмечены в 4 случаях (у 3 пациентов тошнота, у 1 головная боль), в одном случае из-за развития нежелательных явлений прием левофлоксацина был прекращен.

Рациональная антимикробная химиотерапия внебольничной пневмонии (ВП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Несмотря на постоянное совершенствование и уве-

личение числа антибактериальных средств, едва ли не повсеместно отмечается рост заболеваемости ВП и ухудшение ее исходов. Так, например, в США ежегодно регистрируется 2–4 млн случаев заболева-