

А.В.Емельянов, Т.Е.Елизарова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

AN ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED INHALED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.V.Yemelyanov, T.E.Yelizarova

Summary

The aim was to study efficacy and safety of combined drug formoterol/budesonide (Simbicort Turbuhaler) in various doses in bronchial asthma patients.

Fifteen patients (7 females and 8 males) with controlled exacerbation of moderate atopic asthma aged 43 to 66 (51.1 in average) were observed. The first 2 weeks the patients used short-acting β_2 -agonists if needed. Then they received Simbicort Turbuhaler 2 inhaled doses twice a day for 4 weeks and 1 inhaled dose twice a day for the following 8 weeks. Clinical signs, quality of life (the AQLAQ questionnaire), lung function parameters (peakflowmetry, FEV₁) were assessed during the treatment period. Hydrogen peroxide (H₂O₂) concentration at the exhaled breath condensate was measured spectrophotometrically to evaluate the airway inflammation activity. The plasma cortisol concentration was determined with an immunoenzyme assay.

A reliable growth of the peak expiratory flow volume was noted at the 1st day of the treatment in 3 min after the inhalation of 2 doses of Simbicort Turbuhaler and kept for 12 h. During the further treatment with various doses of this drug a positive dynamics in the clinical signs and the quality of life was noted. A significant increase in the lung function values was observed at the 14th day of the treatment. A considerable reduction in the H₂O₂ concentration at the exhaled breath condensate was found at the end of the 3rd month of the treatment which is probably due to the anti-inflammatory activity of the drug. The plasma cortisol level did not change.

The data obtained show the combination formoterol/budesonide (Simbicort Turbuhaler) to demonstrate a rapid action. It can be used to achieve and maintain an individual control for moderate asthma. The positive effect was distinctly reached to the end of the 3rd month of the treatment that confirms the need of long-term application of the combined drugs. Therapeutic doses of Simbicort Turbuhaler were well-tolerated and did not give adverse effects.

Резюме

Целью работы было изучение эффективности и безопасности различных доз фиксированной комбинации формотерол/будесонид (симбикорт турбухалер) у больных бронхиальной астмой (БА).

Под наблюдением находилось 15 пациентов (7 женщин и 8 мужчин) с atopической БА средней тяжести в возрасте от 43 до 66 лет (средний возраст 51,5 года) в фазу затихающего обострения. В течение первых 2 нед больные использовали β_2 -адреномиметики короткого действия в режиме "по требованию". Последующие 4 нед им назначался симбикорт турбухалер в дозе 2 ингаляции 2 раза в день, а затем в течение 8 нед по 1 ингаляции 2 раза в день. В процессе лечения оценивали динамику клинических симптомов, качества жизни (опросник AQLQ) и показателей бронхиальной проходимости (пикфлоуметрия, ОФВ₁). Для исследования активности воспаления дыхательных путей спектрофотометрическим методом определяли концентрацию пероксида водорода (H₂O₂) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Концентрация кортизола в плазме крови определялась иммуноферментным методом.

После ингаляции 2 доз симбикорта турбухалера в 1-й день приема достоверный прирост пиковой объемной скорости выдоха отмечался уже через 3 мин и сохранялся в течение 12 ч. В процессе последующего лечения различными дозами этого препарата у пациентов отмечалась положительная динамика клинических симптомов и качества жизни. Достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости наблюдался на 14-й день лечения. Отмечалось достоверное снижение концентрации H₂O₂

в КВВ к концу 3-го месяца лечения, что, вероятно, отражает противовоспалительную активность препарата. Не выявлено существенных изменений уровня кортизола в крови.

Полученные данные свидетельствуют о том, комбинация формотерол/будесонид (симбикорт турбухалер) обладает быстрым действием. Она может быть использована у больных для достижения и поддержания индивидуального контроля за течением астмы средней степени тяжести. Положительный эффект отчетливо представлен к концу 3-го месяца лечения, что свидетельствует о необходимости длительного применения комбинированных средств. Терапевтические дозы симбикорта турбухалера хорошо переносятся больными и не вызывают развитие у них побочных эффектов.

В настоящее время убедительно доказано, что воспаление дыхательных путей, дисфункция гладких мышц и ремоделирование бронхов являются основными патофизиологическими признаками бронхиальной астмы (БА) [4]. Ингаляционные глюкокортикоиды относятся к числу лекарственных средств, обладающих наиболее высокой противовоспалительной активностью. Исследования показали, что они уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания и частоту обострений, улучшают бронхиальную проходимость, уменьшают гиперреактивность бронхов к аллергенам и неспецифическим раздражителям (холод, физическая нагрузка и др.), а также повышают качество жизни пациентов. Эти препараты снижают летальность и предупреждают развитие необратимых изменений (ремоделирования) дыхательных путей [3,11].

Несмотря на широкий спектр терапевтической активности, ингаляционные глюкокортикоиды имеют определенные ограничения. Во-первых, их системные побочные эффекты являются дозозависимыми. При длительном назначении этих средств больным следует использовать их минимально необходимые дозы. Во-вторых, одна из наиболее частых проблем при лечении ингаляционными стероидами обусловлена низкой дисциплиной пациентов [10]. Эти недостатки служат предпосылками для использования при БА комбинированной терапии.

Наиболее изученным вариантом такого лечения является применение ингаляционных глюкокортикоидов и β_2 -адреномиметиков длительного действия, обладающих комплементарностью и синергизмом [2]. Одним из комбинированных лекарственных средств является симбикорт турбухалер. В одной дозе препарата содержится 160 мкг будесонида и 4,5 мкг формотерола.

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности и безопасности различных доз симбикорта турбухалера у больных БА.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 15 пациентов с атонической БА средней тяжести (7 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 43 до 66 лет (средний возраст 51,5 года). Диагностику астмы осуществляли на основании критериев, предложенных международными согласительными документами [7] и классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969), дополненной Г.Б.Федосеевым (1984). Длительность течения заболевания

составляла от 6 до 42 лет (в среднем 18 лет). Лечение назначалось больным в фазу затихающего обострения после получения от них письменного согласия на участие в исследовании.

В течение первых 2 нед пациенты получали только β_2 -адреномиметики короткого действия (сальбутамол или беротек) в режиме "по требованию", затем в течение 12 нед — симбикорт турбухалер. Первые 4 нед пациенты использовали препарат в дозе 2 ингаляции 2 раза в день, а затем в течение 8 нед по 1 ингаляции 2 раза в день. В процессе лечения больные вели дневники самонаблюдения, в которых отмечали свои жалобы и показатели пикфлоуметрии (пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) утром и вечером). Для оценки качества жизни больных использовалась русскоязычная версия вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*, свободно предоставленная авторами [9].

Для оценки бронхиальной проходимости использовали объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), который измеряли методом спирографии (спирограф 2120, фирма "Vitalograph", Великобритания).

Активность воспаления дыхательных путей оценивали с помощью концентрации пероксида водорода (H₂O₂) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). КВВ у всех обследованных собирали с помощью стеклянных приемников, погруженных в тающий лед. Используемые устройства имели резервуары для сбора слюны.

После полоскания рта водой пациенты спокойно дышали через рот в течение 20 мин. Для исключения носового дыхания использовали специальные зажимы для носа. Объем КВВ, образующийся за это время, варьировал от 2 до 4 мл. Концентрацию H₂O₂ определяли спектрофотометрическим методом [6] по степени окисления 3,3', 5,5'-тетраметилбензидина в присутствии пероксидазы хрена (все реактивы фирмы "Sigma Chemicals Corp.", США) с последующим измерением экстинкции раствора при длине волны 450 нм (спектрофотометр СФ-46, ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия). Определение осуществляли сразу же после сбора КВВ.

Концентрацию кортизола в плазме крови измеряли иммуноферментным методом. Кровь у больных собирали в одно и то же время (9–10 ч) утром.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился на компьютере "Pentium II — 400" с использованием

Таблица 1

Динамика клинических симптомов, бронхиальной проходимости и концентрации H_2O_2 в КВВ у больных БА в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатели	Начало вводного периода	Исходно	2 нед	4 нед	8 нед	12 нед
Количество приступов затрудненного дыхания днем	2,0±0,25	2,1±0,23	1,0±0,19*	1,0±0,33*	0,5±0,19*	0,3±0,20*
Ночные пробуждения от астмы	1,2±0,31	1,3±0,41	0,6±0,26	0,3±0,26*	0,1±0,12*	0,1±0,12*
Количество ингаляций β_2 -адрено-миметиков короткого действия, сут	2,3±0,3	2,3±0,41	0,25±0,16*	0	0	0
ОФВ ₁ , % должного	63,0±5,4	53,7±5,0	77,1±4,5*	83,3±4,4*	82,2±5,2*	87,8±5,5*
Концентрация H_2O_2 , мкмоль/л	0,19±0,03**	0,19±0,04**	—	0,068±0,008*,**	0,062±0,007*,**	0,038±0,005*

Примечание. Вводный период (2 нед) — период лечения β_2 -адреномиметиками короткого действия, * — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от исходных, — здесь и в табл.2, ** — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормальных, концентрация H_2O_2 в КВВ у здоровых ($n=21$) составила $0,028 \pm 0,003$ мкмоль/л.

пакета программ (MS-Office 2000, Statistica for Windows 95).

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе лечения β_2 -адреномиметиками короткого действия (сальбутамол или беротек) у больных не отмечалось достоверной динамики клинико-функционального состояния, качества жизни и концентрации H_2O_2 в КВВ (табл.1 и 2). Вероятно, это обусловлено отсутствием у них противовоспалительной активности.

После ингаляции двух доз симбикорта турбухалера в 1-й день приема достоверный прирост ПОС отмечался уже через 3 мин и сохранялся в течение 12 ч (рис.1). Быстрота действия препарата важна для повышения дисциплины пациентов и их приверженности лечению.

При использовании симбикорта турбухалера у больных отмечалась существенная регрессия частоты приступов затрудненного дыхания днем и ночью, достоверно снижалась потребность в ингаляциях β_2 -адреномиметиков короткого действия, увеличивался ОФВ₁ и улучшалось качество жизни (см. табл.1 и 2). Положительная динамика показателей сохранялась у пациентов при снижении дозы препарата через 4 нед после начала лечения. Это свидетельствует о возможности использования симбикорта турбухалера для гибкого дозирования, что достигается путем применения одного и того же дозирующего устройства.

Таблица 2
Показатели качества жизни больных бронхиальной астмой в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатели AQLQ	Начало вводного периода	Исходно	12 нед
Симптомы	3,59±0,188	3,97±0,24	5,26±0,21*
Активность	4,06±0,21	4,2±0,25	5,15±0,23*
Эмоции	3,75±0,26	3,98±0,21	5,03±0,23*
Окружающая среда	4,03±0,35	4,0±0,36	5,0±0,27*
Суммарный показатель	3,86±0,2	3,98±0,22	5,05±0,17*

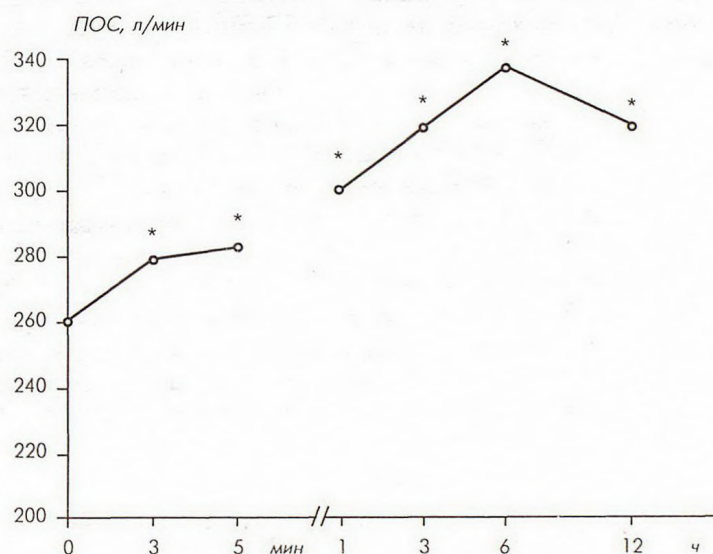


Рис.1. Динамика ПОС выдоха у больных БА после ингаляции двух доз симбикорта в первый день лечения.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходным (здесь и на рис.2).

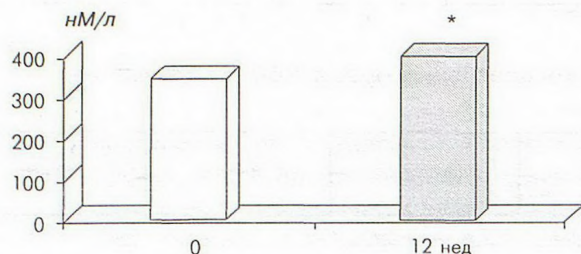


Рис.2. Концентрация кортизола в крови у больных БА в процессе лечения.

Важно отметить, что, несмотря на быстрое уменьшение выраженности симптомов и прирост ОФВ₁, концентрация H₂O₂ нормализовалась лишь к концу 3-го месяца лечения. Как известно, H₂O₂ продуцируется клетками (эозинофилами, макрофагами, нейтрофилами), принимающими участие в развитии воспалительного процесса при БА. Работы зарубежных авторов и результаты наших исследований свидетельствуют о возможности использования H₂O₂ в качестве неинвазивного маркера воспаления дыхательных путей при БА [1,5,8].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что положительная клинико-функциональная динамика у пациентов с БА по времени опережает регрессию воспаления дыхательных путей. Это подтверждает необходимость длительного назначения больным комбинированных препаратов, что отражено в соответствующих международных согласительных документах [7].

В процессе лечения у пациентов не отмечалось существенных побочных эффектов. Концентрация кортизола достоверно не изменялась по сравнению с исходным уровнем (рис.2), что свидетельствует о безопасности такой терапии.

Таким образом, комбинация формотерол/будесонид (симбикорт турбухалер) оказывает быстрое действие. Она может быть использована у больных для

достижения и поддержания индивидуального контроля за течением астмы средней тяжести. Положительный эффект отчетливо представлен к концу 3-го месяца лечения, что свидетельствует о необходимости длительного применения комбинированных средств. Терапевтические дозы симбикорта турбухалера хорошо переносятся больными и не вызывают развития у них побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antzak A., Nowak D., Shariati B. et al. Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 9 (6): 1235–1241.
2. Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Ibid.* 2002; 19 (1): 182–191.
3. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, pt 2): 1S–53S.
4. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Ibid.* 2000; 161 (5): 1720–1745.
5. Emelyanov A., Fedoseev G., Abuduani Abulimity et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest* 2001; 120 (4): 1136–1139.
6. Gallati H., Pracht I. Horseradish peroxidase: kinetic studies and optimisation of peroxide activity determination using the substrates H₂O₂ and 3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1985; 23 (8): 453–460.
7. Global Initiative for asthma. — NHLB/WHO workshop report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95–3659, revised 2002.
8. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (4): 1042–1046.
9. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Criffith L.E. Measurement quality of life in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (4): 832–838.
10. McGavin J.K., Goa K.L., Jarvis B. Inhaled budesonide/ formoterol combination. *Drugs* 2001; 61 (1): 71–78.
11. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose of inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336.

Поступила 27.12.02