

15. DeAbate C.A., Russell M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Care*. 1997; 42: 206–213.
16. Fang G., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* (Baltimore) 1990; 69: 307–316.
17. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1965–1972.
18. File T.M., Tan J.S., Plouffe J.F. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1998; 12: 569–592.
19. Goldstein F.W., Acar J.F. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992–93 Western Europe and USA collaborative surveillance study; the Alexander Project Collaborative Group. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 38 (suppl.): 71–84.
20. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections etiology and treatment. *Chest* 2001; 120 (6): 2021–2034.
21. Habib M.P., Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin vs cefaclor in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. In: Program and abstracts of the 36th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). Washington, DC; 1996. 280, abstr. LM2.
22. Hammerschlag M., Hyman C., Roblin P. In vitro activities of five quinolones against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 682–683.
23. Hammerschlag M., Chirgwin K., Roblin P. et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14: 178–182.
24. Hammerschlag M. Atypical pneumonia in children. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 1995; 10: 1–39.
25. Johnson D., Cunha B. Atypical pneumonias: clinical and extrapulmonary features of *Chlamydia*, *Mycoplasma*, and *Legionella* infections. *Postgrad. Med.* 1993; 93: 69–82.
26. Macfarlane J., Colville A., Guion A. et al. Prospective study of etiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514.
27. Mandell L. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and treatment. *Chest* 1995; 108 (suppl.): 35S–42S.
28. Shah P.M., Maesen F.P.V., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 529–539.
29. Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J. et al. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996–1997 respiratory season. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 29: 249–257.
30. Wiessinger B.A., Kabin J.B., Williams R.R. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (suppl.A).

Поступила 20.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002.2–092:613.84

К.Ю.Новиков, Г.М.Сахарова, А.Г.Чучалин

РЕСПИРАТОРНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ВО ВРЕМЯ ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

RESPIRATORY STATUS IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS UNDER SMOKING CESSATION

K.Yu.Novikov, G.M.Sakharova, A.G.Chuchalin

Summary

The aim of the study was to evaluate a dynamics of bronchial inflammation caused by smoking during the cessation period. The inflammation was assessed by lung function parameters (LFP), chronic bronchitis (CB) signs. An efficacy of anticholinergic drug and N-acetylcysteine to prevent the CB exacerbation in addition to nicotine replacement therapy was also checked. The study involved 32 smokers with CB (the smoking history was 24.7 pack-years) who were divided into 2 groups: 18 and 14 persons. The 1st group patients were treated with nicotine replacement therapy (NRP), anticholinergic drug (Atrovent) and N-acetylcysteine (Fluimucil) in standard doses, the 2nd group patients received the NRT only. LFP and CB symptoms (cough, sputum expectoration, shortness of breathing) were evaluated weekly during a month, then every month for 180 days. The 2nd group patients demonstrated a significant decline of FEV₁ (7.2%), FVC (12.3%), MMEF_{75/25} (8.7%) and an increase in CB symptoms to the 2nd or 3rd day of the treatment that became maximal to the 7th day and continued for 2 to 3 weeks. The 1st group patients did not have any considerable changes. Conclusion: Atrovent and Fluimucil permit to prevent or reduce the CB exacerbation under the smoking cessation and to enhance the therapy of the nicotine dependency.

Целью исследования являлась оценка динамики изменения функциональных показателей внешнего дыхания (ФВД) и симптомов хронического бронхита (ХБ) в период отказа от табакокурения и эффективности применения комбинации М-холинолитика и N-ацетилцистеина в сочетании с никотинзаместительной терапией с целью профилактики воспалительного процесса. В исследовании участвовали 32 курящих больных ХБ (индекс курящего человека — ИКЧ = 24,7 пачка-лет), которые были разделены на 2 группы (18 и 14 человек). Пациенты 1-й группы получали никотинзаместительную терапию (НЗТ), М-холинолитик (атровент) и N-ацетилцистеин (флуимуцил) в стандартной дозе; пациенты 2-й группы — только НЗТ. Показатели ФВД и симптомы ХБ (кашель, отхождения мокроты, затрудненное дыхание) оценивались в течение 1-го месяца каждую неделю, далее каждый месяц на протяжении 180 дней. Выявлено достоверное снижение FEV_1 (7,2%), FVC (12,3%), MMEF_{75/25} (8,7%) и усиление симптомов ХБ во 2-й группе к 2–3-му дню лечения, которое достигало максимума на 7-й день и длилось 2–3 нед. В 1-й группе значимых изменений выявлено не было.

Многие курящие люди хотели бы бросить курить, но не могут сделать это без посторонней помощи [7]. Метаанализ более 100 исследований показал, что наибольшей эффективностью обладают никотинзаместительная терапия (НЗТ), советы медицинского персонала, поведенческая терапия и использование бупропиона [6]. Методика лечения табачной зависимости (ТЗ) основана на уменьшении или полном исключении таких симптомов отмены, как сильное желание закурить, возбудимость, беспокойство, нарушение концентрации внимания, раздражительность, ухудшение настроения, депрессия и др. Симптомы отмены возникают в течение 24–48 ч после отказа от табакокурения и достигают своего максимального развития к 3–4-му дню и длятся 2–3 нед [12]. Однако, несмотря на ведущую роль табакокурения в развитии хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ [1,4], а также наличия более чем у 50% курящих людей ХБ [11], в подавляющем большинстве руководств по лечению ТЗ аспекты коррекции бронхолегочных нарушений не рассматриваются [6].

Наши предварительные исследования [1] показали, что при проведении лечения ТЗ у пациентов, имеющих высокий (более 20 пачка-лет) индекс курящего человека (ИКЧ), в первые 2 дня отказа от табакокурения возникает снижение показателей легочных потоков и объемов, максимально выраженное на 7–10-й день наблюдения, и усиление респираторных симптомов, таких как затруднение дыхания и отхождения мокроты, усиление кашля, что часто является одной из причин возобновления курения. Вышеперечисленные респираторные симптомы являются признаками обострения ХБ. Возникновение обострения ХБ может быть объяснено изменением реологических свойств мокроты, которое связано с изменением свойств слизи, продуцируемой бокаловидными клетками, отсутствием "привычной стимуляции" реснитчатого эпителия бронхов, приводящей к снижению мукоцилиарного клиренса или стимуляции дыхательного центра повышенным содержанием никотина в крови. Каждый из этих механизмов, вместе или самостоятельно, могут приводить к уменьшению и затруднению отхождения мокроты, что клинически будет проявляться появлением или нарастанием

респираторных симптомов в период отказа от табакокурения.

Для профилактического и корригирующего лечения нами были выбраны М-холинолитик ипратропиум бромид (*Atrovent*, фирма "Boehringer Ingelheim", Австрия) как базовый препарат, применяемый для лечения ХОБЛ [1,4], и N-ацетилцистеин (*Fluimucil*, фирма "Zambon Group", Италия) как препарат, обладающий высокой муколитической и антиоксидантной активностью [8,10], позволяющий воздействовать на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению, и потенцировать действие бронхолитиков.

Целью проведенной работы была оценка изменений функциональных показателей внешнего дыхания, диффузионной способности легких и симптомов ХБ (усиление кашля, затруднение отхождения мокроты, затруднение дыхания) в первые 4 нед отказа от табакокурения и изучение возможности применения комбинации М-холинолитика (атровент) и N-ацетилцистеина (флуимуцил) для их коррекции.

В исследование были включены 32 курящих пациента с ХБ: 26 (81%) мужчин и 6 (19%) женщин, желающих отказаться от табакокурения. Средний возраст составил $42,7 \pm 2,6$ года. Все пациенты имели длительный стаж курения ($23,6 \pm 2,5$ года), высокий ИКЧ ($24,4 \pm 2,4$ пачка-лет) и преимущественно высокую степень никотиновой зависимости ($6,9 \pm 0,3$ балла).

До начала лечения проводились общеклиническое обследование, анкетирование по опроснику Европейского общества угля и стали [9], оценка кашля, количества выделяемой мокроты, затруднения дыхания по 6-балльной шкале [5], оценивали статус курения (ИКЧ, тест Фагерстрема [3]). Функциональные показатели внешнего дыхания и диффузионная способность легких (TLCO SB) оценивались при помощи диагностического комплекса *MasterLab* ("Erich Jaeger", Германия). Оценивали показатели форсированной жизненной емкости легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1), максимальную объемную скорость (PEF), максимальную объемную скорость в интервале 25–75% форсированной объемной скорости (MMEF_{75/25}), общее сопротивление дыхательных путей (R_{tot}), общую емкость легких (TLC), остаточный объем (RV).

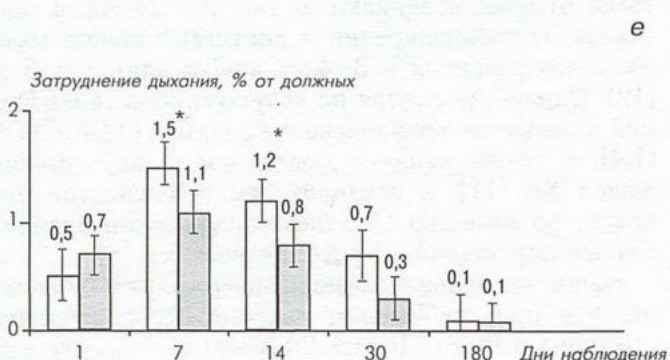
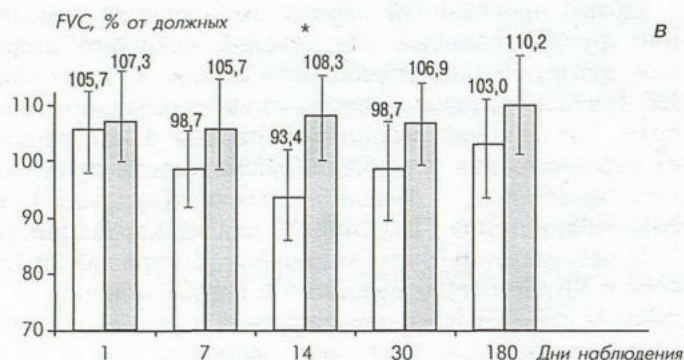
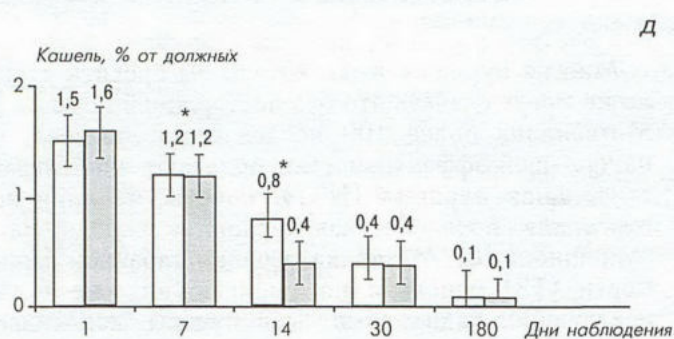
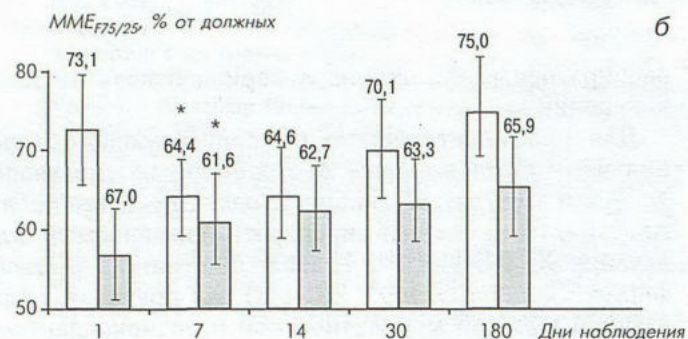
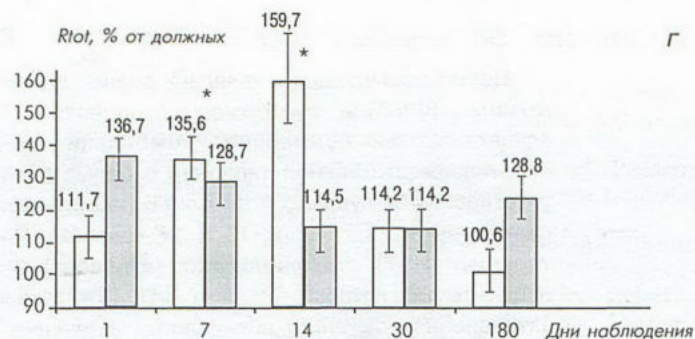
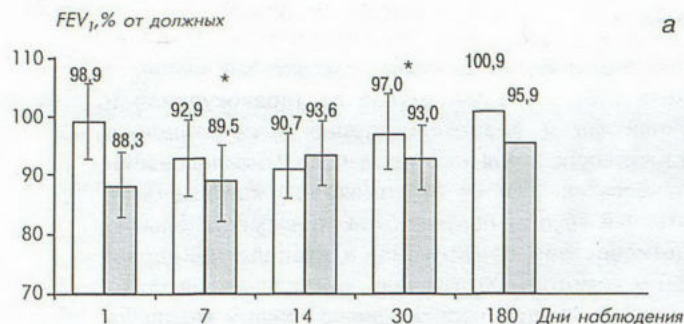


Рис. Динамика функциональных показателей внешнего дыхания.

Светлый столбец — контрольная группа, темный — основная. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными.

У всех пациентов на момент включения в исследование не было обострения заболеваний органов дыхания и отсутствовала тяжелая соматическая патология. Хронический необструктивный бронхит был выявлен у 82%, ХОБЛ — у 9% и бронхиальная астма — у 9% пациентов.

Все пациенты были разделены на 2 группы: основную (18 человек) и контрольную (14 человек). Лечение ТЗ у всех пациентов в обеих группах проводилось в соответствии с руководством по лечению ТЗ [2] по индивидуально разработанным схемам НЗТ: жевательная резинка никоретте ("Pharmacia & Upjohn", Швеция) 2 и 4 мг и ингалятор никоретте ("Pharmacia & Upjohn", Швеция), активной поведенческой терапии. В основной группе проводилась терапия флуимуцилом ("Zambon Group", Италия) в суточной дозе

1200 мг и атровентом ("Boehringer Ingelheim", Австрия) по 40 мкг 3 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 6 мес. Контрольные визиты с оценкой динамики функциональных показателей внешнего дыхания и респираторных симптомов проводились до отказа от табакокурения и на 3, 7, 14, 30-й дни исследования, далее каждый месяц.

Для статистической обработки результатов исследования использовались программы "Statistica for Windows", Release 5.0. "StatSoft, Inc" и "Primer of Biostatistics".

Результаты исследования приведены на рис.1., а-г. Начиная с 2-3-го дня наблюдения, выявлено статистически достоверное снижение FEV₁ (7,2%), FVC (12,3%), MMEF_{75/25} (8,7%), Rtot (24,1%) в контрольной группе, достигающее своего максимума на 1-й и 2-й неделе отказа от табакокурения с последу-

ющим восстановлением показателей к концу месяца до исходных величин. В отличие от этого за все время наблюдения в основной группе отмечалось постепенное увеличение динамических легочных объемов и уменьшение сопротивления дыхательных путей, хотя статистической значимости выявлено не было. Изменения статических объемов и диффузионной способности легких в обеих группах выявлено не было. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарастании бронхообструктивного синдрома у пациентов в контрольной группе.

При оценке динамики респираторных симптомов в группе пациентов, не получавших профилактического лечения, выявлено затруднение отхождения мокроты по сравнению с основной группой ($p < 0,1$). В первые 2 нед исследования в основной группе выявлено снижение интенсивности кашля (рис., д). Усиление затруднения дыхания к 7–14-му дню наблюдения отмечалось в обеих группах, но статистически достоверное отличие было выявлено только в контрольной группе (рис., е).

Таким образом, динамика респираторных симптомов свидетельствует об обострении ХБ у лиц в контрольной группе, не получавших профилактического лечения. У пациентов основной группы респираторные симптомы не отмечались или были незначительны выражены.

Выводы

1. В течение 1-го месяца отказа от табакокурения достоверно снижаются скоростные легочные объемы и потоки и усиливается выраженность респираторных симптомов, что свидетельствует об обострении хронического бронхита. Это позволяет расценивать его как симптом отмены, возникающий при отказе от табакокурения.
2. Использование комбинации М-холинолитика (атровент) и N-ацетилцистеина (флуимуцил) в течение 1-го месяца отказа от табакокурения позволя-

ет избежать снижения скоростных легочных объемов и потоков и уменьшить выраженность респираторных симптомов, что говорит о целесообразности их применения в комплексном лечении табачной зависимости совместно с использованием никотинзаместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Болезни легких курящего человека. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; 1998. 338–365.
2. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9: 904–912.
3. Fagerstrom K.O. Nicotine addiction and its assessment. Ear Nose Throat J. 1990; 69: 763–775.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis? Management and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO workshop. 2001.
5. Hsu J.Y., Stone R.B. Coughing frequency in patients with persistent cough assessment cough using a 24 hour ambulatory recorder. Eur. Respir. J. 1994; 7: 1248–1253.
6. Lancaster T., Stead L., Silagy C., Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. Br. Med. J. 2000; 321: 355–358.
7. McAvoy B.H., Kaner E.F., Lock C.A. et al. Our healthier nation: are general practitioners willing and able to deliver? A survey of attitudes to and involvement in health promotion and lifestyle counselling. Br. J. Gen. Pract. 1999; 49: 187–190.
8. McCrory D., Brown C., Gelfand S., Bach P. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. Chest 2001; 119: 1190–1209.
9. Minette A., Aresini G., Sanna-Randaccio F. et al. ECSC questionnaire for the study of respiratory symptoms (1987). Luxembourg, 1988.
10. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane review). The Cochrane library, issue 3. Oxford: Update Software Ltd.; 2002.
11. U.S. Surgeon General. The Health consequences of Smoking: chronic obstructive lung disease. DHHS Publication No. 84–50205. U.S. Department of Health and Human Services. Washington, DC; 1984.
12. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. Thorax 2000; 55: 987.

Поступила 23.09.02