

А.Ф. Колпакова

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

ESTIMATION OF CLINICAL EFFICIENCY OF NEW RUSSIAN BRONCHODILATING DRUGS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS IN THE NORTH

A.F. Kolpakova

Summary

Thirty three patients with chronic obstructive bronchitis were treated with new beta-2-agonists: Saltos, Salben and M-cholinolytic Troventol under extreme conditions of Taimyr Autonomous District. Fine clinical efficiency was marked for Saltos, Salben and Troventol in management of moderate chronic obstructive bronchitis. The drugs tested possess a significant bronchodilating activity throughout the bronchial tree, assist the microelement imbalance correction. This fact expands the possibilities of pathogenic therapy of chronic obstructive bronchitis in Norilsk region.

Резюме

Проведено лечение новыми отечественными β_2 -агонистами: сальтосом, сальбеном и М-холинолитиком тровентолом 37 больных хроническим обструктивным бронхитом средней степени тяжести в экстремальных условиях Таймырского автономного округа. Установлена хорошая клиническая эффективность. Изученные препараты обладают выраженной бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов, способствуют коррекции дисбаланса микроэлементов, что расширяет возможности патогенетической терапии хронического обструктивного бронхита в условиях г. Норильска.

Высокая распространенность хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), особенно у населения Крайнего Севера, недостаточная эффективность лечения заставляют продолжать поиски оптимальных технологий лечения этой патологии в экстремальных условиях Севера. Ранее нами в крови жителей Таймырского автономного округа (ТАО), в большей степени у больных ХОЗЛ, выявлено повышенное содержание меди, свинца, марганца, никеля, являющихся компонентами выбросов Норильского металлургического комбината, по сравнению с экологически благополучной территорией [2]. Содержание тяжелых металлов в эритроцитах отражает их долговременный статус, информативно и может быть маркером загрязнения ими среды обитания человека. Избыточное поступление тяжелых металлов в организм сопровождается дисбалансом металлов-микроэлементов. Дисбаланс микроэлементов и связанные с ними нарушения окислительно-восстановительных процессов, прежде всего в системе оксидант—антиоксидант, являются одними из важных патогенетических звеньев хронических неспецифических заболеваний легких на Севере [3, 4].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности новых отечественных бронхолитических препаратов (производных салбутамола сальтоса, сальбена и М-холинолитика тровентола) и возможности коррекции дисбаланса металлов-микроэлементов у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в условиях ТАО.

Все обследованные проживали в ТАО не менее 5 лет и не имели производственного контакта с металлами. Лечение отечественными производными салбутамола и тровентолом 37 больным ХОБ средней степени тяжести в фазе обострения проводилось в амбулаторных условиях. 1-я группа больных получала монотерапию сальтосом по 1 табл. 2 раза в день после еды в течение 21 дня. В ней было 13 больных (3 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 28 до 50 лет (средний возраст $39,5 \pm 1,8$ года). Средняя длительность заболевания составила $9,15 \pm 1,45$ года. Лечение сальбеном в виде ингаляций в дозе 200 мкг 4 раза в день проводилось 10 больным (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 28 до 66 лет (средний возраст составлял $49,0 \pm 3,5$ года) — 2-я группа. Средняя длительность заболевания была $8,40 \pm 1,45$ года. Курс ле-

чения также продолжался 21 день. Предварительно каждый больной был обучен правильному проведению ингаляций с помощью циклохалера. Лечение ингаляциями тровентола в дозе по 80 мкг 4 раза в сутки проведено 14 больным (4 мужчин и 10 женщин), средний возраст обследованных был $44,16 \pm 2,76$ года, средняя продолжительность заболевания — $8,08 \pm 1,46$ года — 3-я группа. Курс лечения длился 28 дней. Группой сравнения служили 10 больных с аналогичным основным группам распределением по полу, возрасту, длительности заболевания и степени тяжести ХОБ. Группа сравнения получала лечение, включавшее отхаркивающие и бронхолитические препараты метилксантинового ряда (эуфиллин).

Контрольную группу составляли 10 практически здоровых лиц (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 27 до 60 лет. Всем пациентам проводилось общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с расширенной Программой клинического изучения отечественных бронхолитических препаратов. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и оценку полученных результатов выполняли по стандартной методике [7]. Содержание меди, цинка, марганца, свинца, никеля, кадмия, железа определяли методом атомной абсорбционной спектроскопии [5] в эритроцитах.

Критериями клинической эффективности лечения были состояние бронхиальной проходимости, коэффициент бронходилатации (КБД) [1], динамика приступов затрудненного дыхания, сухих хрипов в легких, содержания металлов-микроэлементов в крови. Исследование ФВД и изучение химического состава эритроцитов проводили до лечения и в конце лечения.

Результаты считались хорошими, если к концу курсового лечения полностью исчезли приступы удушья и хрипы в легких, нормализовалась бронхиальная проходимость по данным спирографии; удовлетворительными — при урежении приступов,

уменьшении количества сухих хрипов в легких, улучшении ФВД не менее чем на 15—20% от показателей до начала лечения. При отсутствии положительной динамики клинических и функциональных показателей или их ухудшении результаты считались неудовлетворительными.

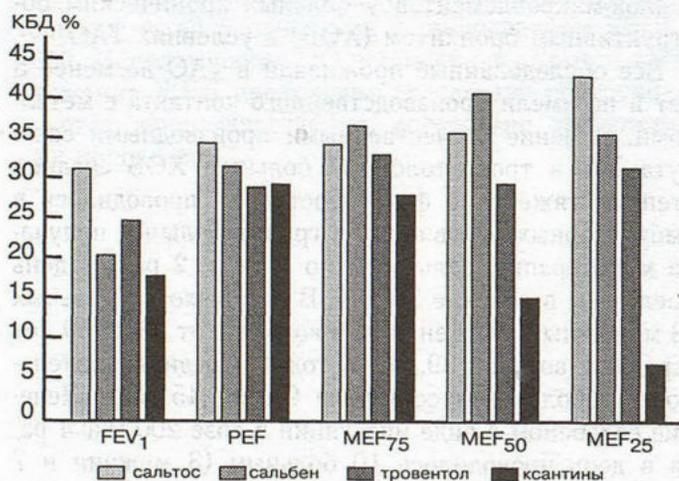
Хороший терапевтический эффект при лечении сальтосом достигнут у 8 (61,5%) больных, удовлетворительный — у 5 (38,5%) больных; при лечении сальбеном соответственно — у 7 (70%) и у 3 (30%) больных. У всех больных ХОБ, леченных тровентолом, был получен хороший терапевтический эффект.

Отечественные β_2 -агонисты сальтос, сальбен и М-холинолитик тровентол обладают высокой бронхолитической активностью и в условиях Севера, что подтверждается более высоким КБД по сравнению с ксантинами (рис.). Это согласуется с результатами наших предыдущих исследований [3, 4] и литературными данными [7].

Из таблицы видно, что в результате лечения сальтосом достоверно снизилось содержание свинца и кадмия ($p < 0,05$) в эритроцитах, количество меди, никеля приблизилось к значениям лиц контрольной группы. В конце курса лечения сальбеном в эритроцитах больных снизилось содержание всех изучаемых металлов, кроме цинка, но достоверно только меди и свинца ($p < 0,01$), по сравнению с исходными показателями. При лечении тровентолом существенно снизилось содержание меди, свинца и кадмия ($p < 0,05—0,01$) в эритроцитах больных. Из этой таблицы видно, что после лечения ксантинами в эритроцитах больных ХОБ содержание металлов существенно не отличалось от исходного.

При корреляционном анализе наиболее сильные взаимосвязи обнаружены между цинком и медью ($r = 0,63$), медью и марганцем ($r = 0,45$), медью и никелем ($r = 0,44$), медью и свинцом ($r = 0,32$), железом и цинком ($r = 0,42$), свинцом и никелем ($r = 0,51$). Поэтому мы изучили эти соотношения в крови обследованных. В результате лечения сальтосом в эритроцитах больных достоверно снизились повышенные до лечения коэффициенты медь/никель и свинец/никель. В конце курса лечения сальбеном больных ХОБ в эритроцитах достоверно изменились соотношения медь/марганец, медь/никель, медь/свинец, железо/цинк по сравнению с исходными величинами и приблизились к таковым контрольной группы. На 28-й день лечения тровентолом изучаемые соотношения металлов в эритроцитах больных существенно не изменились по сравнению с исходными величинами, но имели тенденцию к нормализации.

Следует отметить, что уменьшение дисбаланса металлов в крови коррелировало с клинической эффективностью лечения больных ХОБ, проживающих в экстремальных условиях Таймыра. Установлена достоверная ($p < 0,05$) отрицательная корреляция между содержанием меди в эритроцитах и жизненной



Сравнение коэффициентов бронходилатации изученных бронхолитических препаратов

емкостью легких ($r=-62$), пиковой объемной скоростью ($r=-54$), максимальными объемными скоростями: MEF_{50} ($r=-49$), MEF_{25} ($r=-51$). Найдена отрицательная корреляция между содержанием никеля в эритроцитах и всеми изученными показателями ФВД, но достоверная только для FEV_1 ($r=-53$) и FEV_1/VC ($r=-49$). Кроме того, сравнительно высокое содержание марганца и никеля в крови больных ХОБ коррелировало с величиной жизненной емкости легких ($r=-27$), форсированной жизненной емкостью легких ($r=-29$), объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($r=-31$), максимальной объемной скоростью на 25% выдоха ($r=-27$).

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что новые отечественные бронхолитические препа-

раты обладают высокой бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов при лечении ХОБ и в условиях Севера. Сальтос и сальбен в большей степени, чем тровентол, способствуют выведению тяжелых металлов из организма и коррекции дисбаланса микроэлементов. Однако механизм нормализации обмена металлов при лечении отечественными производными сальбутамола и тровентолом пока недостаточно ясен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кисляк Л.В. Новый пролонгированный β_2 -агонист сальтос в лечении бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
2. Колпакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г. Содержание некоторых биоэлементов и электронные парамагнитные

Таблица

Динамика изучаемых металлов в эритроцитах больных ХОБ при лечении различными бронхолитическими препаратами (в мкг/мл)

Металлы	До лечения	На 21-й день лечения	p	Контроль
Сальтос				
Медь	0,66±0,03	0,65±0,02		0,65±0,03
Цинк	7,84±0,30	8,46±0,58		7,69±0,33
Свинец	0,34±0,01	0,28±0,01	<0,05	0,24±0,01
Кадмий	0,060±0,006	0,051±0,003	<0,05	0,052±0,003
Марганец	0,077±0,013	0,073±0,009		0,072±0,009
Никель	0,115±0,016	0,108±0,005		0,110±0,007
Железо	416,4±8,1	427,1±23,5		419,8±13,9
Сальбен				
Медь	0,71±0,01	0,59±0,03	<0,01	0,65±0,03
Цинк	8,96±0,31	8,36±0,64		7,69±0,33
Свинец	0,25±0,01	0,21±0,01	<0,01	0,24±0,01
Кадмий	0,068±0,009	0,062±0,011		0,052±0,003
Марганец	0,071±0,007	0,065±0,006		0,072±0,006
Никель	0,116±0,007	0,101±0,001		0,110±0,007
Железо	426,1±15,1	409,6±17,2		419,8±13,9
Тровентол				
Медь	0,94±0,06	0,83±0,07	<0,05	0,65±0,03
Цинк	9,02±0,35	8,82±0,32		7,69±0,33
Свинец	0,34±0,007	0,28±0,02	<0,01	0,24±0,01
Кадмий	0,057±0,004	0,024±0,002	<0,01	0,052±0,003
Марганец	0,073±0,009	0,068±0,007		0,072±0,009
Никель	0,143±0,010	0,138±0,012		0,110±0,007
Железо	483,4±21,3	463,52±28,25		419,8±13,9
Ксантины				
Медь	0,67±0,08	0,61±0,09		0,65±0,03
Цинк	8,21±1,16	7,95±1,07		7,69±0,33
Свинец	0,26±0,01	0,26±0,01		0,24±0,01
Марганец	0,057±0,012	0,054±0,003		0,072±0,006
Никель	0,263±0,011	0,261±0,009		0,110±0,007
Железо	506,6±12,3	490,1±7,1		419,8±13,9

Примечание. p — достоверность различия показателей до и после лечения

- характеристики биосред больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере // Пульмонология. — 1995. — № 3. — С. 70—74.
3. Колпакова А.Ф., Скачилова С.Я. Изучение эффективности савентола при лечении хронических обструктивных заболеваний легких на Севере // Там же. — 1997. — № 4. — С. 52—55.
 4. Колпакова А.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких и антропогенное загрязнение окружающей среды в Таймырском автономном округе: Дис. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 1997.
 5. Обухов А.И., Плеханова И.О. Атомно-абсорбционное определение некоторых микроэлементов в микроорганизмах // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. — 1986. — № 9. — С. 109—112.
 6. Соколов А.В., Якушин С.С., Якушина М.С., Чучалин А.Г., Соколов А.С. Опыт применения сальтоса в лечении хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. — 1998. — № 1. — С. 18—21.
 7. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.F., Pederson O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6. — P. 4—40.

Поступила 25.01.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-085.234.015.33

А.Н. Цой, Ф.И. Абазова, М.С. Гафуров, О.А. Шор

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОПОСТАВИМЫХ ДОЗ ИНГАКОРТА,
БЕКЛОМЕТА-ИЗИХЕЙЛЕРА, ФЛЕКСОТИДА-ДИСКУСА
ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ИХ НАЗНАЧЕНИИ БОЛЬНЫМ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

ММА им. И.М. Сеченова

COMPARISON OF EFFICACY OF INGAKORT, BECLOMETHAZONE-EASYHALER AND FLIXOTIDE-DISKUS
IN THEIR SEQUENTIAL ADMINISTRATION FOR BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS

A.N. Tsoy, F.I. Abazova, M.S. Gafurov, O.A. Shor

Summary

Twenty patients (12 females and 8 males) suffering from stable moderate non-atopic bronchial asthma and receiving Ingakort in the supporting dose 1000 to 1500 mcg daily (in average 1150 mcg daily) during 6 to 8 months, were moved up to 4-week treatment with 600 to 800 mcg daily of dry powders of Beclomethazone-easyhaler (660 mcg daily in average) and 500 mcg daily of Flixotide-diskus sequentially. Dynamics of clinical symptoms in marks, need for beta-2-agonists, pulmonary function parameters, airways obstruction reversibility tested by response to Salbutamol and local adverse events were investigated.

The reliable regression of asthma clinical symptoms was revealed in 2 weeks of treatment with dry powders of Beclomethazone and Flixotide and that of need for beta-2-agonists was obtained in 4 weeks. This effect was greater against the treatment with Flixotide-diskus background. The large bronchi's passability was improved but FEV₁, FEF₅₀ and FEF₂₅ changes were not significant. No local adverse events were revealed.

The results obtained confirm the comparability of the doses mentioned above of Ingakort, Beclomethazone and Flixotide, high efficacy and safety of their powdered forms as well.

Резюме

20 больных (12 женщин и 8 мужчин) с неатопической формой бронхиальной астмы средней тяжести течения вне обострения, получавших в течение 6—8 месяцев поддерживающие дозы ингакорта в среднем 1150 мкг/сут (1000—1500 мкг/сут), были переведены на 4-недельный последовательный прием сухих порошков 600—800 мкг/сут беклометазона-изихейлера (в среднем 660 мкг/сут) и 500 мкг/сут фликсотид-дискуса. Изучалась динамика клинических симптомов в баллах, потребность в β₂-агонистах, показатели ФВД, обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом, местные побочные явления.

Через 2 недели лечения сухими порошками беклометазона и фликсотид выявлен достоверный регресс выраженности клинических симптомов астмы и через 4 недели — суточной потребности в β-2-аго-