© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-085.357.45.032.23

А.В.Емельянов, С.Э.Шевелев, В.И.Амосов, Б.А.Мурзин, С.А.Шубин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии; Кафедра рентгенологии и радиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

EFFICACY AND SAFETY OF INHALED GLUCOCORTICOIDS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.V.Emelianov, S.E.Shevelev, V.I.Amosov, B.A.Mursin, S.A.Shubin

Summary

The aim of this study was to investigate efficacy and safety of inhaled glucocorticoids (budesonide and beclometazone dipropionate) in bronchial asthma (BA) patients. Nineteen patients (8 males and 11 females) with moderate BA were observed. They have received these drugs for 9 months. The patients demonstrated significant reduction in asthmatic attacks frequency and in need for short-acting β_2-agonists inhalations during the treatment. The reliable increase of bronchial passability parameters was registered only over 3 months after the starting of the therapy and was maintained up to the end of the observation period. Cortizol blood level, magnesium, calcium and potassium concentrations in serum, erythrocytes and in daily urine, serum osteocalcine content, lumbar vertebra density (L_2-L_4) did not differ significantly after 3, 6 and 9 months of treatment compared with the initial parameters.

Thus, the inhaled glucocorticoids possess high clinical activity in asthmatic patients' treatment. These drugs should be prescribed for at least 3 months. The inhaled glucocorticoids used in average therapeutic doses do not effect negatively on cortizol blood level, mineral metabolism and osseous tissue.

Резюме

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикоидов (будесонида и беклометазона дипропионата) у больных бронхиальной астмой (БА). Под наблюдением находилось 19 пациентов (8 мужчин, 11 женщин) с БА средней тяжести течения, получавших эти препараты в течение 9 месяцев. В процессе лечения у обследованных отмечалось существенное снижение частоты приступов удушья и потребности в ингаляциях β_2-адреномиметиков короткого действия. Достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости отмечался лишь через 3 месяца после начала терапии и сохранялся до конца периода наблюдения. Уровень кортизола в крови, концентрация магния, кальция и калия в сыворотке крови,эритроцитах и суточной моче, содержание остеокальцина в сыворотке, плотность костной ткани поясничных позвонков (L_2-L_4) через 3, 6 и 9 месяцев лечения существенно не отличались от исходных.

Таким образом, ингаляционные глюкокортикоиды обладают высокой клинической эффективностью при лечении больных БА. Их следует назначать больным в течение как минимум 3 месяцев. Использованные топические стероиды в средних терапевтических дозах не обладают отрицательным влиянием на уровень кортизола, минеральный обмен и костную ткань.

Ингаляционные кортикостероиды относятся к числу базисных лекарственных средств, позволяющих надежно контролировать течение бронхиальной астмы (БА) [4]. Они обладают выраженным противовоспалительным эффектом, снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам, гистамину, метахолину, физической нагрузке, холодному воздуху и поллютантам. Эти препараты уменьшают образование трахеобронхиального секрета, предупреждают развитие ремоделирования дыхательных путей и восстанавливают их чувствительность к β_2-адреноагонистам [3]. Вместе с тем эффективность продолжительного использования топических стероидов и возможность развития при их приеме системных побочных эффектов изучены пока недостаточно.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния ингаляционных глюкокортикоидов (будесонида и беклометазона дипропионата), применяемых в течение 9 месяцев, на клинико-функциональное состояние, концентрацию кортизола в крови, показатели минерального обмена, уровень остеокальцина и плотность костной ткани у больных БА.

Под наблюдением находились 19 пациентов (8 мужчин, 11 женщин) с атопической БА средней тяжести тече-

Рис. Динамика симптомов у больных в процессе лечения ингаляционными глюккортикоидами.

ния в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст 38 лет). Длительность течения заболевания составляла от 1 до 6 лет. Диагностику астмы осуществляли на основании критериев, предложенных международными согласительными документами [4], и классификации *А.Д.Адо* и *П.К.Булатова* (1969), дополненной *Г.Б.Федосеевым* (1984).

Больные наблюдались в течение 9 месяцев. Первые 6 месяцев пациенты получали будесонид (пульмикорт, дозированный аэрозоль), затем в течение 3 месяцев — беклометазон дипропионат (бекломет-изихейлер) в суточной дозе 600—800 мкг (средняя доза 750 мгк). Доза ингаляционных глюкокортикоидов, полученная обследованными за весь период наблюдения, составила от 162 до 216 мг (в среднем 203 мг).

Кроме стероидов пациенты использовали β_2-адреномиметики короткого действия (сальбутамол, беротек, бриканил) в режиме "по требованию". Больные включались в исследование в фазу ремиссии или затихающего обострения основного заболевания.

Весь период наблюдения пациенты вели дневники самонаблюдения, в которых отмечали частоту приступов удушья и кратность использования β_2-адреноагонистов, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии (индивидуальный пикфлоуметр "*Ferraris medical*"). Оценку бронхиальной проходимости проводили также путем регистрации ОФВ$_1$ ("*Pneumoscreen II*" фирмы *E.Jaeger*, Германия) исходно, через 3, 6 и 9 месяцев лечения.

Концентрации калия, кальция и магния в сыворотке крови, эритроцитах и суточной моче определяли методом атомно-адсорбционной испектрофотометрии (AAS-1, Германия). Содержание ионизированного кальция (Ca^{2+}) в сыворотке измеряли методом селективной ионометрии ("*Microlyte, Kone*,Финляндия). Уровень кортизола в плазме крови утром натощак определяли с помощью иммуноферментного анализа. Концентрацию остеокальцина в сыворотке изучали радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы "*Biomedical Techologies, Inc*" (США). Плотность костной ткани на уровне поясничных позвонков (L_2-L_4) оценивали методом компьютерной томографии (компьютерный томограф "*Toshiba XPEED*"). Исследование осуществляли исходно и через 3, 6 и 9 месяцев проводимого лечения.

Для обработки результатов исследования использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при $p<0,05$.

В процессе лечения ингаляционными глюкокортикоидами у больных отмечалось достоверное снижение частоты приступов удушья и сокращалась потребность в ингаляциях β_2-адреномиметиков (рис.1). Следует отметить, что положительная клиническая динамика по времени опережала прирост показателей пикфлоуметрии, которые достоверно отличались от исходных лишь через 3 месяца проводимой терапии (табл.1). Эти данные свидетельствуют о том, что уменьшение выраженности симптомов астмы не должно являться основанием для отмены топических стероидов. Курс лечения ими следует продолжать не менее 3 месяцев. Аналогичные рекомендации содержатся в работах зарубежных авторов [3].

В процессе проводимой терапии у больных не было зарегистрировано местных побочных эффектов, наблюдаемых при использовании ингаляционных глюкокортикоидов [3]. Следует подчеркнуть, что пациенты использовали 2-разовый прием препаратов и после каждой ингаляции полоскали рот водой.

Концентрация кортизола в сыворотке крови в утренние часы, измеренная через 3, 6 и 9 месяцев, существенно не отличалась от исходной (табл.2). Это свидетельствует об отсутствии у изучаемых препаратов угнетающего действия на продукцию эндогенного кортизола надпочечниками.

Не выявлено достоверного влияния пульмикорта и беклометаизихейлера на показатели обмена калия,

Таблица 1

Влияние ингаляционных глюкокортикоидов на показатели бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой

Показатель (*M*±*m*)	Исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	9 мес
ОФВ$_1$	2,17±0,16	—	—	2,68±0,15*	2,70±0,16*	3,06±0,15*
ПОС (л/мин)	355,5±25,6	362,1±22,2	369,3±17,8	430,7±21,3*	427,3±19,8*	424,7±20,1*
% ПОС	12,8±3,9	7,29±1,9	7,7±1,4	4,2±0,8*	3,9±0,9*	3,4±0,6*

Примечание: ПОС — пиковая объемная скорость выдоха в утренние часы, % ПОС — суточная вариабельность пиковой объемной скорости выдоха, * — показатели, достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от исходных.

Таблица 2

Концентрация кортизола в плазме крови у больных астмой в процессе лечения ингаляционными глюкокортикоидами

Показатель (*M±m*)	Исходно (1)	Через 3 мес (2)	p_{1-2}	Через 6 мес (3)	p_{1-3}	Через 9 мес (4)	p_{1-4}

Таблица 3

Плотность костной ткани у больных астмой в процессе лечения ингаляционными стероидами

Показатель (*M±m*)	Исходно (1)	Через 3 мес (2)	p_{1-2}	Через 6 мес (3)	p_{1-3}	Через 9 мес (4)	p_{1-4}
Плотность костной ткани (мг/см^3)	184,2±9,0	184,6±8,8	>0,05	181,8±7,9	>0,05	185,3±8,8	>0,05

кальция и магния, концентрацию остеокальцина (исходно: 18,47±3,28 нг/мл; через 9 мес: 14,74±2,52; p>0,05) и плотность поясничных позвонков (табл.3,4). Полученные данные подтверждают, что ингаляционные глюкокортикоиды не оказывают отрицательного действия на минеральный обмен и активность остеобластов. Их назначение в течение 9 месяцев не сопровождается развитием остеопенического синдрома, который, как правило, начинается с центральных отделов скелета. Аналогичные результаты получены и другими исследователями, наблюдавшими больных астмой, получавших беклометазон дипропионат и будесонид в средней суточной дозе менее 800 мкг, в течение 1—6 лет [1,7,8]. Следует отметить, что в более высоких дозах (800—2000 мкг/сутки) ингаляционные глюкокортикоиды способны вызывать изменения показателей, характеризующих костную резорбцию (гидроксипролин, кальций в моче) и костеобразование (остеокальцин, щелочная фосфатаза, карбокситерминальный пропептид проколагена I типа) [2,6,9]. Необходимы дальнейшие исследования, уточняющие клиническое значение этих нарушений и возможность развития остеопороза при длительном использовании высоких доз топических стероидов.

Выводы

1. Ингаляционные глюкокортикоиды (пульмикорт, бекломет-изихейлер) эффективны при лечении больных бронхиальной астмой средней тяжести течения. Эти препараты следует назначать пациентам не менее 3 месяцев.
2. Будесонид и беклометазон дипропионат, используемые в средних терапевтических дозах (600—800 мгк/сути) в течение 9 месяцев, не оказывают отрицательного влияния на концентрацию кортизола в крови, показатели минерального обмена, уровень остеокальцина и плотность костной ткани у пациентов.

Таблица 4

Показатели минерального обмена у больных БА в процессе лечения ингаляционными стероидами

Показатели	Исходно (1)	Через 3 мес (2)	p_{1-2}	Через 6 мес (3)	p_{1-3}	Через 9 мес (4)	p_{1-4}
Сыворотка крови, (ммоль/л)							
K	4,07±0,09	3,92±0,09	>0,05	4,06±0,09	>0,05	4,03±0,09	>0,05
Mg	0,86±0,22	0,87±0,02	>0,05	0,88±0,01	>0,05	0,9±0,02	>0,05
Ca	2,19±0,03	2,19±0,03	>0,05	2,17±0,02	>0,05	2,18±0,03	>0,05
Эритроциты, (ммоль/10^{13}кл)							
K	78,45±2,17	76,42±2,1	>0,05	77,47±1,76	>0,05	78,8±1,71	>0,05
Mg	1,87±0,08	1,79±0,03	>0,05	1,85±0,05	>0,05	1,89±0,22	>0,05
Ca	0,041±0,002	0,04±0,001	>0,05	0,04±0,002	>0,05	0,055±0,002	>0,05
Суточная моча, (ммоль/сутки)							
K	48,0±4,7	46,05±3,86	>0,05	50,11±4,42	>0,05	46,11±3,67	>0,05
Mg	3,92±0,25	4,2±0,43	>0,05	3,99±0,22	>0,05	3,89±0,22	>0,05
Ca	3,92±0,25	3,68±0,19	>0,05	3,07±0,24	>0,05	3,08±0,19	>0,05
Ca^{2+} сыворотки, ммоль/л	1,11±0,01	1,15±0,01	>0,05	1,09±0,01	>0,05	1,08±0,01	>0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. *Agertoff L., Pedersen S.* Bone mineral density in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157.— P.178—183.
2. *Ali N.J., Capewell S., Ward M.J.* Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.160—164.
3. *Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W.* Efficacy and safety on inhaled corticosteroids. New developments // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157, Suppl.— P.S.1—53.
4. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95-3659, 1995.— 176 P.
5. *Kerstjens H.A.M., Postma D.S., van Doormaal J.J. et al.* Effects of short term and long term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airway obstruction // Thorax.— 1994.— Vol.49.— P.652—656.
6. *Kimberg K.A., Hopp R.J., Biven R.E., Gallagher J.C.* Bone mineral density in normal and asthmatic children // J. Allergy Clin. Immunol.— 1994.— Vol.94.— P.490—497.
7. *Le Bourgeois M., Cormier C., Kindermans C. et al.* Inhaled beclomethasone and bone metabolism in young asthmatic children: A six-month study // Ibid.— 1995.— Vol.96.— P.565—567.
8. *Luengo M., del Rio L., Pons F., Picado C.* Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled steroids: a case control study // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.2110—2113.
9. *Sorva R., Turpeinen M., Juntunen-Backman K. et al.* Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1992.— Vol.90.— P.808—815.

Поступила 18.12.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-036.2 (571)

А.Г.Чучалин, Б.А.Черняк, С.Н.Буйнова, С.В.Тяренкова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва; Иркутский институт усовершенствования врачей МЗ РФ

PREVALENCE OF BRONCHIAL ASTHMA (BA) AND ITS CLINICAL AND ALLERGOLOGICAL FEATURES AT EASTERN SIBERIA

A.G.Chuchalin, B.A.Tcherniak, S.N.Buinova, S.V.Tyarenkova

Summary

The paper reports the data of a two-stage research conducted in random groups of schoolchildren (*n*=8247) aged 7—8 and 13—14 years and adults (*n*=5395) aged 20—59 years living at an industrial city (Irkutsk) and in a rural area. The first stage included a questionnaire screening (using the ISAAC and ECRHS questionnaires). During the second stage clinical and allergological as well as functional examinations were carried out in the subjects who reported asthma-like symptoms. The BA prevalence was 4.6—8.3% for children and teenagers and 3.1—5.6% for adults according to the investigation results. These results are considerably higher than statistical data given by medical institutions. The highest prevalence index was registered among the population of the industrial city, that is likely to be connected with a high level of industrial air pollution. An atopic type of the disease predominates in the etiological structure of BA and constitutes 68—73% and 89—92% among adults and children respectively. The analysis of the obtained results evidences that late diagnostics of BA takes place at the region, that is the reason of high proportion of patients with severe and complicated course of the disease.

Резюме

Приводятся результаты двухэтапного эпидемиологического исследования в случайных выборках школьников 7—8 и 13—14 летнего возраста (8247 чел.) и взрослых 20—59 лет (5395 чел.) в промышленно развитом городе Иркутске и в сельском районе. Первый этап включал в себя анкетный скрининг (вопросники ISAAC и ECRHS). На втором этапе лицам с астмоподобными симптомами (1753 чел.) проведено клинико-аллергологическое и функциональное исследование. По результатам исследования распространенность бронхиальной астмы (БА) составила среди детей 4,6—8,3% и среди взрослых — 3,1—5,6%, что значительно превышает показатели статистической отчетности медицинских учреждений. Наибольшие показатели распространенности БА отмечены среди населения промышленно развитого города, что связывается с высоким уровнем техногенного загрязнения его воздушной среды. В этиологической структуре БА преобладает атопическая форма заболевания, составляющая среди взрослых больных 68—73% и среди детей — 89—92%. Анализ результатов проведенного исследования позволяет сделать вывод о поздней диагностике заболевания в регионе, что обусловливает высокий удельный вес больных с тяжелым и осложненным течением БА.