

6. *Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al.* Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma // *Lancet*.— 1990.— Vol.336.— P.1391—1396.
7. *Taggart S.C.O., Custovic A., Richards D.H., Woodcock A.* GR106642X: a new non-ozone depleting propellant for inhalers // *Br. Med. J.*— 1995.— Vol.310.— P.1639—1640.
8. *Grady J., Stahl E., Davis S., Liddle R.* A comparison of albuterol MDI in CFC propellant (P11/12), albuterol MDI in non-CFC propellant (HFA134a), and placebo (HFA134a propellant alone) in

asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 4.— Pt 2.— P.A62.

9. *Baumgarten C., Kettner J., Sykes A.P.* Safety and efficacy of salbutamol 100 ug prn via a pressurised inhaler formulated with a new CFC-free propellant GR106642X // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8, Suppl.19.—P.157.

Поступила 27.07.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.234

А.В.Черняк, Г.М.Сахарова, А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFICIENCY OF CHRONIC TREATMENT WITH BECLOMETASONE DIPROPIONATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniak, G.M.Sakharova, A.G.Chuchalin

Summary

The efficiency of chronic treatment with beclometasone dipropionate was assessed in 10 asthmatic subjects aged 20—45 years in stable condition. Beclometasone dipropionate — Becotide (GlaxoWellcome, England) was inhaled in a dose of 400 mcg daily during 11 weeks.

Regular treatment with beclometasone dipropionate in asthmatic patients showed the significant benefit of lung function parameters and reduced airway responsiveness (log PC20 to histamine increased by 1.96 mg×ml⁻¹, beclometasone dipropionate caused a mean 49-fold increase in PC20 to histamine).

Chronic treatment with beclometasone dipropionate in asthmatic patients is highly effective in clinical practice.

Резюме

Эффективность беклометазона дипропионата оценивали у 10 больных бронхиальной астмой в возрасте от 20 до 45 лет. Пациенты ингалировали аэрозоль беклометазона дипропионата — бекотида (*Glaxo Wellcome*, Великобритания) по 2 дозы 4 раза в день (400 мкг/сут) в течение 11 недель.

На основании проведенного исследования выявлено, что у больных бронхиальной астмой после лечения беклометазона дипропионатом достоверно улучшаются показатели ФВД и снижается степень гиперреактивности дыхательных путей (увеличение логарифма ПК₂₀ к гистамину на 1,96 мг/мл, что соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 49 раз).

Таким образом, беклометазона дипропионат является высокоэффективным средством при длительном лечении больных бронхиальной астмой.

Многочисленными исследованиями последних десятилетий в области патофизиологии, морфологии и молекулярной биологии было выявлено, что в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит воспаление, одним из проявлений которого является гиперреактивность дыхательных путей (*airway hyperresponsiveness*) [1]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью

терапии. Базисными противовоспалительными средствами являются кортикостероиды. Современная генерация ингаляционных форм кортикостероидов (будесонид, беклометазона дипропионат) оказывает мощное противовоспалительное действие непосредственно в бронхиальной системе. В национальных и международных рекомендациях указывается тенденция к более широкому применению ингаляционных кортикостероидов на начальных стадиях заболевания и для дли-

тельного лечения с целью профилактики обострений [1,3].

Изложенные выше проблемы и определили цель нашего исследования: оценить клиническую эффективность беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой при длительном применении.

Изучение клинической эффективности беклометазона дипропионата — бекотидатм (*Claxo Wellcome*) проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ. Обследовано 10 амбулаторных больных (2 мужчин и 8 женщин), направленных в институт на консультацию с диагнозом бронхиальная астма легкой степени тяжести в стадии ремиссии, в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $34,4 \pm 2,3$ года). Все пациенты на момент обследования не курили (1 из них бросил курить 2 года назад). В исследование были включены больные, принимающие ингаляционные бронходилататоры (селективные симпатомиметики короткого периода действия) и не применявшие пероральных кортикостероидов в течение последних 3 месяцев. Всем пациентам были выданы пикфлоуметры и в течение недели вводного периода они измеряли пиковый экспираторный поток (PEF) и вариабельность этого показателя. Средняя вариабельность PEF в течение недели у всех была более 20%. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования, после чего дали согласие на участие в письменной форме.

Критериями клинической эффективности препарата были индивидуальные дневники, данные функции внешнего дыхания (ФВД) и результаты провокационных тестов. Для оценки ФВД проводили анализ кривой поток-объем (КПО), показателей спирометрии, общей бодиплетизмографии (ОПГ) с использованием оборудования *Autobox DL 6200* и программного обеспечения фирмы *SensorMedics* (США).

Исследование ФВД выполняли в соответствии с рекомендациями Европейского Сообщества Стали и Угля (ЕССУ) [4]. За 4 часа до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. При анализе спирометрии использовали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), PEF, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75}), максимальный среднеэкспираторный поток (FEF_{25-75}). С помощью ОПГ определяли жизненную емкость легких (VC), общую емкость легких (TLC), остаточный объем (RV), а также аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Raw), специфическую удельную проводимость дыхательных путей (sGaw). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами [4].

Для оценки обратимости бронхиальной обструкции проводили функциональнофармакологическую пробу с вентолином (ингаляция 200 мкг аэрозоля). За 4 часа до проведения пробы все бронхолитические препараты были отменены. Прирост показателей по FEV_1 составил $12,9 \pm 1,8\%$.

После исследования ФВД определяли степень реактивности дыхательных путей (проводили гистами-

новый провокационный тест). Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение FEV_1 на 20% ($ПК_{20}$). У всех пациентов получили ответ на гистаминовую провокацию при $ПК_{20} < 8$ мг/мл (что свидетельствует о бронхиальной гиперреактивности).

В гистаминовом провокационном тесте использовали гистаминовые растворы двойной концентрации (0,03—8,0 мг/мл), в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор, приготовленный из сухого порошка *PBS buffer* (EIA "Roche", Швейцария). Для приготовления гистаминового раствора применяли порошок гистамин дифосфата (*Sigma*, США). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания по стандартам ЕССУ [5]. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test I* (*Paul Ritzau PariWerk*, Германия) с производительностью 0,12 мл/мин. Результаты выражались как $ПК_{20}$. $ПК_{20}$ вычисляли линейной интерполяцией между двумя последними точками, в соответствии с формулой [2]:

$$ПК_{20} = \text{antilog} \left(\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1) (20 - R_1)}{(R_2 - R_1)} \right), \text{ где}$$

C_1 — предпоследняя концентрация (<20% снижение FEV_1),
 C_2 — последняя концентрация (>20% снижение FEV_1),
 R_1 — % падения FEV_1 после C_1 ,
 R_2 — % падения FEV_1 после C_2 .

Для определения эффективности препарата использовали также шкалу оценки дневных и ночных симптомов и потребность в использовании других препаратов.

Шкала дневных симптомов астмы:

- 0 = отсутствие симптомов в течение дня,
- 1 = симптомы возникают один раз в день на короткий период времени,
- 2 = симптомы возникают два и более раз в день на короткий промежуток времени,
- 3 = симптомы возникают периодически в течение всего дня, но не нарушают нормальную ежедневную активность,
- 4 = симптомы возникают в течение всего дня и нарушают ежедневную работоспособность,
- 5 = симптомы выражены настолько сильно, что нельзя выполнять повседневную работу.

Шкала ночных симптомов астмы:

- 0 = отсутствие симптомов в течение ночи,
- 1 = симптомы беспокоят в течение ночи один раз или вынуждают проснуться раньше обычного времени,
- 2 = симптомы беспокоят несколько раз в течение ночи (включая более ранний утренний подъем),
- 3 = симптомы беспокоят и вынуждают просыпаться в течение всей ночи несколько раз,
- 4 = симптомы выражены настолько сильно, что не дают спать в течение всей ночи.

После обследования назначали курс терапии беклометазоном дипропионата. Пациенты ингалировали аэрозоль беклометазона дипропионата по 2 ингаляции 4 раза в день (400 мкг/сутки) в течение 11 недель ± 3

Таблица 1

Изменение параметров ФВД после регулярного приема беклометазона дипропионата в течение 2 недель (n=6)

Параметр	До лечения	После лечения
FVC, % долж.	103,5±4,5	117,2±3,7**
FEV ₁ , % долж	82,0±6,7	103,8±3,5*
FEV ₂₅₋₇₅ , % долж	48,2±10,8	74,0±6,1
FEF ₂₅ , % долж	63,7±8,4	95,5±5,5*
FEF ₅₀ , % долж	50,3±10,0	79,0±6,3*
FEF ₇₅ , % долж	43,5±12,2	59,7±5,2
PEF, % долж	81,8±3,3	99,7±5,3*
VC, % долж	98,7±7,0	104,7±4,9
RV, % долж	142,0±18,2	118,5±11,9
TLC, % долж	111,5±6,5	109,0±4,9
Raw, см H ₂ O/л/сек	3,1±0,7	2,6±0,4
sGaw, 1/см H ₂ O/сек	0,10±0,02	0,11±0,01

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

дня. Во время исследования троим пациентам доза беклометазона дипропионата была увеличена до 600 мкг/сутки.

Через 11 недель ± 3 дня после начала приема беклометазона дипропионата у всех пациентов (у 6 пациентов из нашей группы — через 2 недели ± 3 дня) повторно провели провокационный тест с гистамином с предварительной оценкой ФВД. В течение всего исследования пациенты вели индивидуальные дневники. Проводилась балльная оценка эффективности терапии (0 — неэффективно, 1 — умеренно эффективно, 2 — эффективно и 3 — высоко эффективно) пациентом и врачом.

С целью оценки бронхопротективного эффекта беклометазона дипропионата на индуцированную гистамином бронхоконстрикцию мы преобразовывали данные как логарифм ПК₂₀. Достоверность изменения показателей ФВД и логарифма ПК₂₀ после регулярной терапии беклометазоном дипропионата по сравнению с данными до лечения анализировали с помощью пар-

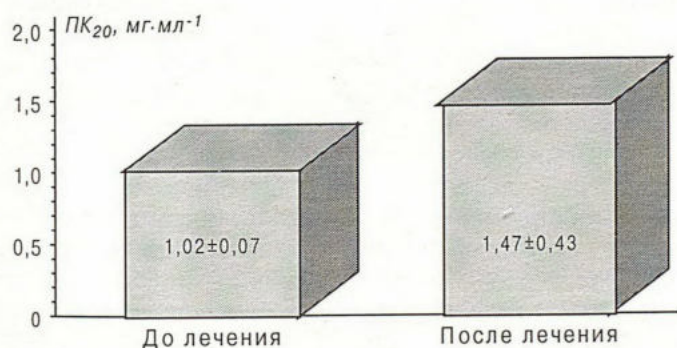


Рис. 1. Изменение ПК₂₀ к гистамину у 6 больных бронхиальной астмой легкого течения после регулярных ингаляций беклометазона дипропионата (400 мкг/сут) в течение 2 недель. ПК₂₀:провокационная концентрация гистамина, вызывающая 20% падение объема форсированного выдоха за 1 секунду.

Таблица 2

Изменение параметров ФВД после регулярного приема беклометазона дипропионата в течение 11 недель

Параметр	До лечения	После лечения
FVC, % долж.	105,4±4,4	120,8±4,5**
FEV ₁ , % долж	83,0±6,1	108,3±4,8***
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж	45,6±8,5	78,8±6,9**
FEF ₂₅ , % долж	65,0±6,7	99,3±5,6***
FEF ₅₀ , % долж	49,9±8,4	84,9±7,9***
FEF ₇₅ , % долж	38,0±8,7	64,0±6,2*
PEF, % долж	85,0±2,6	102,7±4,1***
VC, % долж	99,9±5,5	113,2±5,1*
RV, % долж	137,3±15,2	103,0±9,4*
TLC, % долж	111,3±4,4	110,7±3,1
Raw, см H ₂ O/л/сек	2,9±0,5	2,4±0,3
sGaw, 1/см H ₂ O/сек	0,11±0,05	0,14±0,07*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,005$.

ного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

После отбора пациентов (с наличием гиперреактивности дыхательных путей) проводили терапию беклометазоном дипропионата. Для оценки эффективности длительного приема бекотидатм проводилось исследование показателей ФВД до начала (исходные данные), через 2 недели (6 пациентов) и 11 недель приема препарата. Эти данные представлены в табл.1 и 2.

Как видно из табл.1, у 6 больных с бронхиальной астмой через 2 недели терапии беклометазоном дипропионата выявлена положительная динамика всех показателей ФВД с достоверным увеличением FVC на 13,7% ($p < 0,01$), FEV₁ на 21,8%, FEF₂₅ на 31,8%, FEF₅₀ на 28,7% и PEF на 17,8% ($p < 0,05$). Среднее значение логарифма ПК₂₀ до начала лечения и через 2 недели после регулярного приема беклометазона дипропионата у этих больных составило $-1,51 \pm 0,79$ мг/мл и $0,13 \pm 0,61$ мг/мл соответственно ($p < 0,05$).

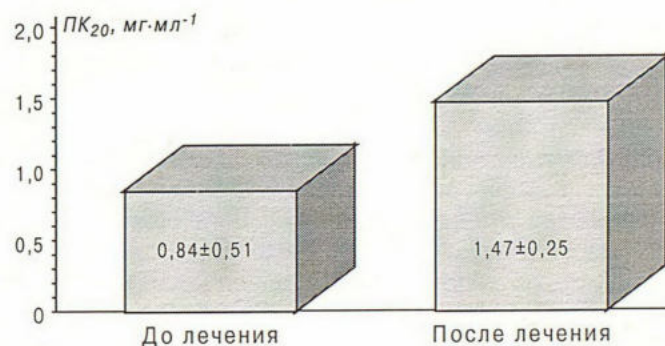


Рис. 2. Изменение ПК₂₀ к гистамину после регулярных ингаляций беклометазона дипропионата (400 мкг/сут) в течение 11 недель. ПК₂₀:провокационная концентрация гистамина, вызывающая 20% падение объема форсированного выдоха за 1 секунду.

На фоне регулярной терапии логарифм ПК₂₀ к гистамину увеличился, что соответствует увеличению ПК₂₀ (рис.1) в среднем в 8 раз (от 0,4 до 24).

Как видно из табл.2, у больных с бронхиальной астмой через 11 недель терапии ингаляционным беклометазоном дипропионата выявлена положительная динамика всех показателей с достоверным увеличением FVC на 15,3%, FEV₁ на 25,3%, FEF₂₅₋₇₅ на 33,2%, FEF₂₅ на 34,3%, FEF₅₀ на 35,0%, FEF₇₅ на 26,0%, PEF на 17,7%, VC на 13,3%, sGaw на 21,4% и снижением RV на 34,3% (см. табл.2).

Среднее значение логарифма ПК₂₀ до начала лечения и через 11 недель после регулярного приема беклометазона дипропионата составило $-1,71 \pm 0,71$ мг/мл и $0,25 \pm 0,19$ мг/мл соответственно ($p < 0,05$). На фоне регулярной терапии логарифм ПК₂₀ к гистамину увеличился, что соответствует увеличению ПК₂₀ (рис.2) в среднем в 49 раз (от 0,2 до 215).

Динамику изменений дневных и ночных симптомов в процессе курсового применения беклометазона дипропионата и изменений в потребности дополнительного использования сальбутамола проанализировали по индивидуальным дневникам. На фоне ежедневных ингаляций бекотида у всех пациентов прекратились приступы удушья как в ночные, так и в дневные часы (исходно количество ночных симптомов — $0,8 \pm 0,2$ (от 0 до 2), дневных симптомов — $2,1 \pm 0,4$ (от 0 до 4). Это нашло свое отражение и в отмене дополнительных ингаляций сальбутамола ночью и днем: исходно $0,9 \pm 0,3$ (от 0 до 3) и $2,5 \pm 0,5$ (от 0 до 4) соответственно. После 11 недель ингаляций беклометазона дипропионата 6 больных отметили высокую эффективность терапии и 4 больных отметили, что терапия бекотидом была эффективной (на протяжении всего периода только у 1 больного из нашей группы было ухудшение самочувствия в течение 2 дней). Побочные эффекты у всех 10 пациентов не зарегистрированы.

После 11 недель регулярного приема беклометазона дипропионата показатели ФВД улучшились и снизилась бронхиальная гиперреактивность. Динамику показателей ФВД и бронхиальной гиперреактивности анализировали с помощью корреляционного анализа. Данные были представлены как разница между FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, PEF, Raw, sGaw и ПК₂₀ к гистамину через 11 недель по отношению к исходным показателям. Была выявлена высокая корреляционная связь между показателями ФВД и бронхиальной гиперреактивностью: $rFEV_1 = 0,77$ ($p < 0,05$), $rFEF_{25-75} = 0,79$ ($p < 0,05$), $rsGaw = 0,78$ ($p < 0,05$), $rPEF = 0,64$ ($p = 0,06$) и $rRaw = -0,64$ ($p = 0,06$).

Заключение

Беклометазона дипропионат обладает мощным противовоспалительным действием, косвенным подтверждением чего является снижение степени гиперреактивности дыхательных путей и улучшение показателей ФВД. Это обуславливает его высокую эффективность при длительном приеме у больных бронхиальной астмой.

Приведенные исследования выполнялись при поддержке фирмы GlaxoWellcome и помощи Царева Сергея Владимировича и Руденко Людмилы Андреевны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 1993 (National Heart, Lung and Blood Institute of Health. January 1995).— Bethesda, 1995.
2. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Test: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardisation. Lund: AB Draco, 1991.
3. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.S82—S88.
4. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
5. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Ibid.— Suppl.6.— P.55—64.

Поступила 25.05.98.