

А.В.Черняк, Н.П.Княжеская, Н.А.Болошина, А.С.Соколов, Т.Л.Пашкова,
А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САЛЬМЕТЕРОЛА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, кафедра госпитальной терапии РГМУ, Москва

THE EFFICIENCY OF CHRONIC TREATMENT WITH SALMETEROL IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniack, N.P.Kniazheskaya, N.A.Boloshina, A.S.Sokolov, T.L.Pashkova, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

The efficiency of chronic treatment with salmeterol was estimated in 11 patients with mild and moderate bronchial asthma in remission stage. Salmeterol was uninhaled via a diskhaler (*Glaxo GmbH, Bad Oldesloe, Germany*) in dose of 50 mkg/puff twice a day during 4 weeks.

After regular treatment with salmeterol in patients with asthma, it was found significant increase in pulmonary function parameters (6.0% in FVC, 6.5% in FEV₁, 9.0% in FEF₂₅, 40.9% in sGaw, and 20.8% decrease in RV) and airways hystamin sensitivity decrease (the increase of PD₂₀ logarithmic value in 0.6 mg/ml, $p < 0.05$). That corresponds to the PD₂₀ increase at 2.87 times in average. During the whole treatment period, the stable remission was noted in the patients.

During the prolonged use, salmeterol is high effective remedy for patients with mild and moderate bronchial asthma.

Р е з ю м е

Эффективность сальметерола оценивали у 11 больных бронхиальной астмой легкой степенью тяжести в стадии нестойкой ремиссии. Пациенты ингалировали сальметерол (*Glaxo GmbH, Bad Oldesloe, Германия*) в виде сухой пудры через дискхалер 2 раза в сутки по 50 мкг в течение 4 недель.

После регулярного приема сальметерола у больных бронхиальной астмой отмечалось достоверное улучшение показателей ФВД (увеличение ФЖЕЛ на 6,0%, ОФВ₁ на 6,5%, FEF₂₅ на 9,0%, sGaw на 40,9% и снижение RV на 20,8%) и снижение чувствительности дыхательных путей к гистамину (увеличение значения логарифма ПК₂₀ на 0,6 мг/мл, $p < 0,05$). Это соответствует увеличению ПК₂₀ к гистамину в среднем в 2,87 раза. В течение всего периода у пациентов поддерживалась стойкая ремиссия.

Сальметерол при длительном приеме является высокоэффективным средством у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести.

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой, которая занимает значительное место среди болезней органов дыхания, составляя, по данным разных авторов, от 5 до 10% [5,6,9,25,29]. При этом, несмотря на достижения в лечении этого серьезного заболевания, сохраняется тенденция роста смертности и инвалидности [1,7,10,11]. По мнению ряда авторов, в патогенезе бронхиальной астмы основную роль играет воспаление и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (*airway hyperresponsiveness*) [2,5,6]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью терапии. В то же время неясными остаются некоторые механизмы действия доступных противоастматических лекарств, которые условно могут быть разделены на бронходилататоры

(β -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды).

В настоящее время некоторые авторы считают целесообразным назначение противовоспалительных средств, отказываясь от традиционно используемых бронходилататоров, в том числе и β_2 -агонистов. По их мнению β_2 -агонисты не оказывают воздействия на процесс воспаления [9,16,28]. За счет быстрого купирования клинических проявлений астмы эти препараты лишь маскируют лежащий в основе воспалительный процесс, и акцент в астматической терапии на β_2 -агонисты может привести к росту смертности от бронхиальной астмы [9]. Другие авторы, напротив, считают, что, кроме мощного бронходилатационного действия, β_2 -агонисты подавляют выброс медиаторов из эффекторных клеток воспаления [8,13,14,15], усиливают муко-

цилиарный транспорт [15,27,37] и таким образом опосредованно влияют на процесс воспаления [18,31].

Изложенные выше проблемы и определили цель нашего исследования — оценить эффективность сальметерола у больных бронхиальной астмой среднего и легкого течения при 4-недельном приеме.

Изучение эффективности сальметерола проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ. Обследовано 11 (6 мужчин и 5 женщин) амбулаторных больных бронхиальной астмой различного генеза, легкой степени тяжести в стадии нестойкой ремиссии в возрасте 15—57 лет (средний возраст $37,9 \pm 4,0$ года). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов варьировала в широких пределах — от 1 до 18 лет (средняя продолжительность заболевания $4,4 \pm 1,7$ года). Пациентов, применявших пероральные или ингаляционные кортикостероиды или другие противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия), в исследование не включали. Таким образом, были обследованы больные, эпизодически принимающие только ингаляционные бронходилататоры (селективные симпатомиметики короткого периода действия).

Абсолютными противопоказаниями считали электрокардиографические признаки ишемии миокарда, постинфарктный кардиосклероз, артериальную гипертензию или инсульт в анамнезе (менее 3 месяцев).

Критериями эффективности препарата были индивидуальные карты самоконтроля, 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 для изучения кардиореспираторной системы и программного обеспечения фирмы "Sensor-Medics, The CardioPulmonary Care Company", США. Все измерения газовых объемов регистрировались в системе BTPS.

Исследование выполняли в хорошо проветренном помещении в утренние часы. Пациенты приходили в лабораторию в одно и то же время (9.15) натощак и в комфортной одежде, спокойно сидели в течение пятнадцати минут, и в 9.30 начиналось обследование. За 12 часов до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении с использованием носового зажима. При анализе спирометрии учитывали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁), пиковый экспираторный поток (PEF), форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅), максимальный среднеэкспираторный поток (FEF₂₅₋₇₅). С помощью ОПГ определяли общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО), а также аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Raw), специфическую удельную проводимость дыхательных путей (sGaw). Оценку результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами [3].

При наличии у пациента удовлетворительных показателей легочной функции (FEV₁ > 60%) [4] проводили

гистаминовый провокационный тест. Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение FEV₁ на 20% (ПК₂₀). У всех пациентов получили ответ на гистаминовую провокацию при ПК₂₀ < 8 мг/мл.

В гистаминовом провокационном тесте использовались 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" Co Ltd, Switzerland). Для приготовления гистаминового раствора использовали порошок гистамина дифосфата (ГДФ) ("Sigma Chemical Company", USA). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания по стандартам Европейского респираторного общества [4,21]. Аэрозоли генерировались струевым распылителем Provocations Test I ("Paul Ritzau Pari-Werk GmbH", Germany) с производительностью 0,12 мл/мин. FEV₁ измеряли перед провокацией и через 30 и 90 с после каждой ингаляции с помощью Mass Flow Sensor ("Sensor-Medics", USA). Тест прекращался, когда FEV₁ снижался на 20% или более от базового значения, или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных [23] значений FEV₁ через 30 или 90 с после ингаляции растворителя. Процент падения FEV₁ при реакции на гистамин вычислялся по формуле:

$$R = \frac{\text{Наим. после раств. FEV}_1 - \text{наим. после теста FEV}_1}{\text{Наим. после растворителя FEV}_1} \cdot 100$$

Результаты выражались значениями ПК 20. ПК 20 вычисляли линейной интерполяцией между двумя последними точками, в соответствии с формулой [19]:

$$\text{ПК}_{20} = 10^{\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{(R_2 - R_1)}}, \text{ где}$$

C₁ = предпоследняя концентрация (<20% снижение FEV₁),
C₂ = последняя концентрация (>20% снижения FEV₁),

R₁ = % падения FEV₁ после C₁,

R₂ = % падения FEV₁ после C₂.

После такого обследования назначали курс терапии сальметеролом ("Glaxo GmbH", Германия). Пациенты ингалировали сальметерол в виде сухой пудры через дискхалер 2 раза в сутки по 50 мкг (100 мкг/сутки) с интервалом в 12 часов в течение 4 недель.

Через 4 недели после начала приема ингаляционного сальметерола в 9.30 повторяли провокационный тест с гистамином, предварительно проводя оценку легочной функции. В течение всего исследования пациенты вели индивидуальные карты самоконтроля. Регистрировали побочные эффекты (головная боль, сердцебиение, тремор), проводили оценку эффективности терапии пациентом и врачом.

С целью определения протективного эффекта сальметерола на индуцированную гистамином бронхоконстрикцию мы преобразовали данные как логарифм ПК₂₀. Достоверность изменения показателей ФВД

Изменение параметров ФВД (% должн.) после длительного приема сальметерола

Параметр	До лечения	После лечения
FVC	118,5±4,6	124,5±4,1**
FEV ₁	97,6±5,0	104,2±4,0**
FEF ₂₅₋₇₅	63,2±9,0	64,5±5,3
FEF ₂₅	88,1±9,7	97,1±8,1*
FEF ₅₀	69,3±9,4	71,3±6,2
FEF ₇₅	53,5±10,2	49,7±4,6
PEF	94,6±7,0	101,5±4,7
RV	122,1±10,3	101,3±8,7**
TLC	115,2±5,0	113,4±5,2
Raw	120,3±13,5	100,4±8,4
sGaw	115,4±18,3	156,3±17,5*

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

щает антигениндуцированное высвобождение гистамина из ткани легкого человека в течение длительного периода (до 20 ч) [12,26].

В ы в о д

Сальметерол обладает мощным бронходилатационным действием, уменьшает гиперреактивность дыхательных путей, что обуславливает его высокую эффективность при длительном приеме у больных бронхиальной астмой легкого течения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кируша В.П., Трубкина Н.Н., Вишняков Н.И. Организация и некоторые результаты лечения больных бронхиальной астмой в Вологодской области // Тер. арх. — 1988. — № 3. — С.81—84.
2. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.78.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Там же. — 1993. — Приложение. — С.6—44.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей. // Там же. — С.60—86.
5. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. Бронхиальная астма: трудные и нерешенные проблемы // Тер. арх. — 1991. — № 5. — С.74—78.
6. Чучалин А.Г. // Бронхиальная астма. Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида. — М.:ФАРМЕДИНФО, 1992. — С.4—66.
7. Abramson M., Bowes G. Asthma death: Where now? // Med. J. Austr. — 1991. — Vol.154, №1. — P.12—13.
8. Baker A.J., Fuller R.W. Anti-inflammatory effect of salmeterol on human alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, №4. — P.A394.
9. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — Vol.83. — P.1013—1026.
10. Benatar S.R. Fatal asthma // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol.314. — P.423—429.
11. Burney P.G.I. Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase // Lancet. — 1986. — Vol.2. — P.323—326.
12. Butchers P.R., Vardey C.J., Johnson M. Salmeterol: a potent and long acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung // Br.J.Pharmacol. — 1991. — Vol.104. — P.672—676.
13. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol // Ibid. — 1987. — Vol.90, № 2. — P.421—429.

логарифма ПК₂₀ после регулярной терапии сальметеролом по сравнению с данными до лечения анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

Показатели ФВД до начала лечения сальметеролом и после проведения лечения в течение 4 недель в дозе 100 мкг/сутки представлены в таблице.

Среднее значение логарифма ПК₂₀ до начала лечения и через 4 недели после регулярного приема сальметерола составило 0,49±0,51 и 0,11±0,51 мг/мл соответственно ($p < 0,05$). Анализ данных ФВД показал, что у больных бронхиальной астмой легкого течения через 4 недели терапии ингаляционным сальметеролом выявлена положительная динамика всех показателей с достоверным увеличением FVC на 6,0%, FEV₁ на 6,5% ($p < 0,01$), FEF₂₅ на 9,0%, sGaw на 40,9% ($p < 0,05$) и снижением RV на 20,8% ($p < 0,01$). На фоне регулярной терапии логарифм ПК₂₀ к гистамину достоверно увеличился на 0,60±0,27 мг/мл ($p < 0,05$), что соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 2,87 раза (от 0,7 до 11).

В течение всего периода наблюдения у пациентов сохранялось состояние ремиссии. При анализе индивидуальных карт самоконтроля у 8 больных обнаружено заметное улучшение самочувствия, у 2 больных изменений не наблюдали, у 1 больного было зарегистрировано некоторое ухудшение состояния на короткий период, связанное с перенесенным простудным заболеванием. Побочные эффекты у всех пациентов не зарегистрированы.

На основании проведенного исследования выявлено, что критериями эффективности сальметерола у больных бронхиальной астмой легкого течения при регулярном применении в течение 4 недель является достоверное улучшение показателей ФВД и снижение чувствительности дыхательных путей к гистамину.

Эффективность β_2 -агонистов при однократном приеме у больных бронхиальной астмой известна. Препараты этой группы являются мощными бронходилататорами и снижают гиперреактивность бронхов, увеличивая порог чувствительности дыхательных путей к различным раздражителям. Было также показано, что однократный прием сальметерола оказывает защитное действие в течение 12 часов при провокации холодным воздухом [22], метахолином [17].

Несмотря на эффективность β -агонистов при однократном приеме, в некоторых работах показано, что в результате их длительного регулярного применения чувствительность дыхательных путей к различным раздражителям у больных бронхиальной астмой не только не снижается, но даже увеличивается [20,21].

Достоверное снижение чувствительности дыхательных путей к такому раздражителю, как гистамин, после 4-недельной регулярной терапии сальметеролом, вероятно, связано с тем, что помимо основного бронходилатирующего эффекта, действие сальметерола может быть опосредованным. При исследовании *in vitro* сальметерол подавляет высвобождение тромбосана В из альвеолярных макрофагов [8], предотвра-

14. Church M.K., Young K.D. The characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // Br. J. Pharmacol.— 1983.— Vol.78, № 4.— P.671—769.
15. Cochrane G.M. Bronchial asthma and the role of β_2 -agonists // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.66—70.
16. Cockcroft D.W., Murdock K.Y. Comparative effects of inhaled selbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79, №5.— P.734—740.
17. Derom E.Y., Pauwels R., Van der Straeten M. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours // Ibid.— 1992.— Vol.89.— P.811—815.
18. Holgate S.T., Kay A.B. Mast cells, mediators and asthma // Clin.Allergy. - 1985.— Vol.15, № 3.— P.221—234.
19. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method (Laboratory Procedure and Standardisation. AB Draco) — Lund, 1991.
20. Kerrebijn K.F., Van Essen-Zandvliet E.E.M., Neijens H.J. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and β -agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma // J.Allergy Clin.Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.653—659.
21. Kraan J., Koeter G.H., Van der Mark T.W., Sluiter H.J., de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline // Ibid.— 1985.— Vol.76.— P.628—636.
22. Malo J.I., Cartier A., Ghezzi H., Trudeau C., L'Archeveque J. Duree de l'effet bronchoprotecteur du salmeterol dans l'asthme induit par l'hyperventilation d'air froid sec // Rev.Mal.Respir.— 1992.— Vol.9.— P.R19—R21.
23. Quanjer Ph.H., Tammeling G.I., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur.Respir.J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
24. 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.
25. Thom T.I. International Comparisons in COPD Mortality // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140, № 3.— P.27—34.
26. Twentymen O.P., Finnerty J.P., Harris A. et al. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol // Lancet.— 1990.— Vol.336, № 8727.— P.1338—1342.
27. Urbanek R. Allergy and asthma // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.263—267.
28. Van Bever H.P., Desage K.M., Stevena W.I. The effect of inhaled fenoterol, administered during the late asthmatic reaction to house dust mite // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.85, № 4.— P.700—703.
29. Viegi G., Paoletti P., Prediletto R. et al. Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy // Eur. Respir. J.— 1988.— Vol.1.— P.311—318.
30. Williams I.P., Phipps R.J., Wright N.I. et al. Sympathomimetic agonists stimulate mucus secretion into human bronchi // Thorax.— 1981.— Vol.36, № 3.— P.231.
31. Ziment J. Risk/benefit ratio of long-term treatment with β_2 -adrenoceptor agonists // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.168—176.

Поступила 25.09.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.24—002.27+616.24—002.282]—07:616—008.93—074

А.Х.Коган, Е.Н.Попова, С.Болевич, Б.М.Корнев, Е.А.Коган, Н.А.Мухин

ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ И АЛЬВЕОЛЯРНЫМИ МАКРОФАГАМИ, СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И АНТИПЕРЕКИСНАЯ ЗАЩИТА ПРИ САРКОИДОЗЕ И ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ

Кафедра патологической физиологии, кафедра терапии и профзаболеваний,
кафедра патологической анатомии 1-го лечебного факультета ММА им.И.М.Сеченова

REACTIVE OXYGEN SPECIES GENERATION IN ALVEOLAR MACROPHAGES AND BLOOD LEUKOCYTES, CONCENTRATION OF LIPID PEROXIDATION PRODUCT, MALONIC ALDEHYD, AND ANTIPEROXIDE ACTIVITY OF SERUM DURING SARCOIDOSIS AND IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS

A.H.Kogan, E.N.Popova, C.Bolevich, B.M.Kornev, E.A.Kogan, N.A.Mukhin

S u m m a r y

Reactive oxygen species generation (ROSG) in alveolar macrophages and blood leukocytes was studied in 20 patients with sarcoidosis, 15 ones with idiopathic fibrosing alveolitis (IFA), and 20 healthy volunteers by the luminol dependent chemiluminescence method. The lipid peroxidation state was estimated relatively to malonic dialdehyde concentration. The antiperoxide activity of serum (SAA) was studied relatively to the lipid peroxidation stability to initiation by hydroperoxide. Pulmonary biopates from the patients were studied by electronic microscopy and the immunohistochemical method. During sarcoidosis exacerbation phase and early stages of IFA, the significant increase in ROSG was noted in blood leukocytes as well as in alveolar macrophages in comparison with controls