

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.248-085.217.22

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО β₂-СИМПАТОМИМЕТИКА САЛЬМЕТЕРОЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Г.Чучалин, А.С.Соколов, Т.Л.Пашкова, И.Д.Апульцина, А.В.Черняк

Институт пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

Селективные β₂-агонисты адренергических рецепторов являются важным компонентом комплексной терапии бронхиальной астмы (БА) [1,2]. Эта группа препаратов обладает выраженным бронхолитическим эффектом и при правильном применении практически не вызывает серьезных побочных эффектов. Одним из основных клинических недостатков большинства β₂-агонистов при применении у больных БА является недостаточная продолжительность их действия (4—6 часов) [4].

Препарат сальметерол принадлежит к новой генерации ингаляционных β₂-агонистов, продолжительность действия которого составляет около 12 часов [4,5,11]. Пролонгированный эффект сальметерола объясняют его специфической структурой: наличием длинной алифатической цепочки, которая обуславливает липофильность молекулы, прочное связывание с клеточными мембранами и последующее постепенное высвобождение препарата [8].

Длительное применение сальметерола улучшает качество жизни больных БА, улучшает функцию легких, смягчает симптомы болезни (особенно ночные) и уменьшает потребность в β₂-агонистах короткого действия [6,10].

Существенным отличием сальметерола является его благоприятное влияние на качество сна, впервые выявленное при использовании его в терапии ночной астмы: он сокращает время поверхностного сна и удлиняет время глубокого сна. У больных БА уменьшена фаза медленного сна и увеличено время бессонницы и поверхностного сна по сравнению со здоровыми субъектами. Ни один из известных бронхолитиков, вызвавший редукцию ночного бронхоспазма, не продемонстрировал такого свойства [7].

Изучение дозозависимого бронходилатирующего эффекта сальметерола у больных астмой доказало, что сальметерол в дозах 25, 50, 100 мкг вызывает значительно более длительную бронходилатацию, чем салбутамол, сохранявшуюся выше базального уровня на 20% в течение 12 часов. При этом существенного изменения ЧСС и тремора не выявлено. При сравнительной оценке бронходилатации сальметерол в дозе

50 мкг 2 раза в день эквивалентен салбутамолу в дозе 200 мкг 4 раза в день [6].

В НИИ пульмонологии МЗиМП РФ на базе аллергологического и пульмонологического отделений ГКБ № 57 изучена клиническая эффективность сальметерола у больных БА. Полученные нами данные, их анализ и обсуждение представлены ниже.

Материал и методы

Обследовано 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) с БА различного генеза и степени тяжести (7 человек страдали атопической, 10 пациентов — БА смешанной формы и 3 — аспириновой БА) с обратимой обструкцией. В исследование включались лица только с легкой и средней степенью тяжести БА в стадии затихающего обострения. На момент начала лечения сальметеролом все больные использовали от 2 до 5 ингаляций симпатомиметиков короткого действия, как в дневные, так и в ночные часы. Средний возраст группы $33,15 \pm 2,42$ года (от 19 до 60 лет), средняя длительность заболевания $7,4 \pm 2,05$ лет (от 6 мес до 30 лет). Средний вес — $70,6 \pm 4,7$ кг, средний рост — $164,85 \pm 2,05$ см.

Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа получала сальметерол в виде монотерапии и 2-я группа — пациенты, получавшие базисную терапию (мембраностабилизаторы и/или ингаляционные глюкокортикостероиды).

1-я группа — 10 человек, с легким течением БА, получавших монотерапию сальметеролом в дозе 50 мкг 2 раза в день: 9 женщин и 1 мужчина в возрасте от 21 года до 44 лет (средний возраст $29,9 \pm 2,26$ лет) с продолжительностью заболевания от 1 года до 15 лет (в среднем $5,7 \pm 1,54$ года), из них 5 человек атопической, 4 со смешанной и 1 аспириновой БА.

2-я группа — 10 пациентов, БА средней степени тяжести, получавших сальметерол в той же дозе, что и 1-я группа, в сочетании с ингаляционными кортикостероидами и мембраностабилизаторами. В эту группу вошли 6 женщин и 4 мужчин в возрасте 19—40 лет (средний возраст $36,6 \pm 4,2$ лет) с продолжительностью

Таблица 1

Параметры ФВД до начала приема, через 20 мин и через 1 ч после ингаляции 50 мкг сальметерола

Параметры ФВД	Исход	20 мин	КБ	1 ч	КБ
FEV ₁ , %	68,35±3,18	84,35±3,4	23,4	89,5±2,94	30,9
PEF, %	58,35±3,27	71,70±2,75	22,8	75,0±3,2	28,5
FVC, %	93,9±4,24	101,8±3,46	8,4	105,7±4,21	12,0
FEF ₂₅₋₇₅ , %	33,0±3,0	51,55±4,27	56,2	61,45±5,0	86,2
FEF ₂₅ , %	49,8±4,18	67,18±3,57	34,8	72,6±3,73	45,8
FEF ₅₀ , %	37,3±3,35	58,0±4,47	55,4	64,9±5,36	73,9
FEF ₇₅ , %	26,6±2,66	37,26±2,6	28,6	50,55±6,18	90,0

заболевания от 6 мес до 30 лет (средняя 8,3±2,99 лет), из них 3 человека с атопической, 5 со смешанной и 2 с аспириновой астмой.

Эффективность бронхолитической терапии сальметеролом определяли, оценивая динамику показателей функции внешнего дыхания (ФВД); форсированной жизненной емкости легких (FVC), форсированного объема выдоха за 1 с (FEV₁), среднего экспираторного выдоха (FEF₂₅₋₇₅), скоростных показателей форсированного выдоха (АУМ 25, 50, 75%), пикового экспираторного потока (PEF). Показатели ФВД определяли на приборе кардиореспираторной системы "Sensor-Medics", установка 6200 и пикфлоуметрии. Базовое исследование проводилось в одно и то же время суток (10,30) у больных с обратимой обструкцией. КБД по FEV₁ составил от 14 до 57%, за 12 ч до исследования все бронхолитические препараты были отменены.

Состояние сердечно-сосудистой системы контролировалось по ЧСС до и после ингаляции препарата, измерению АД, ЭКГ через 2 и 4 нед лечения. Оценку показателей центральной гемодинамики проводили с помощью УЗИ ("Алока" 630). Рассчитывали УО (ударный объем), ФВ (фракцию выброса), S, Vcf (относительное изменение малой оси левого желудочка в период систолы, среднюю скорость кругового укорочения волокон миокарда соответственно). Исследование проводилось исходно и через 2 и 4 нед терапии.

Для определения клинической эффективности препарата использовали также шкалу оценки дневных и ночных симптомов и потребность в дополнительном использовании симпатомиметиков.

Шкала оценки дневных симптомов:

- 0 – отсутствие симптомов в течение дня
 1 – один короткий период с симптомами в течение дня
 2 – два и более коротких периода с симптомами в течение дня
 3 – наличие симптомов в течение большей части дня, которые, однако, не влияют на обычную дневную активность больного
 4 – наличие симптомов в течение дня, которые влияют на обычную дневную активность

Таблица 2

ФВД у больных 1-й группы до начала, через 14 и 28 дней применения ингаляций сальметерола

Параметры ФВД	Исход	2 нед	КБ	4 нед	КБ
FEV ₁ , %	72,2±2,3	84,2±3,8	16,7	86,9±2,1	20,4
PEF, %	63,2±3,3	74,6±5,1	18,0	80,0±3,5	26,6
FVC, %	67,2±4,8	103,1±6,4	53,4	104,2±5,5	55,0
FEF ₂₅₋₇₅ , %	35,3±3,0	50,1±4,6	41,9	60,3±5,1	70,8
FEF ₂₅ , %	57,1±4,1	72,3±3,9	26,6	81,7±3,9	43,1
FEF ₅₀ , %	40,4±3,4	57,0±4,3	41,1	65,3±4,7	61,6
FEF ₇₅ , %	26,6±2,7	40,1±4,9	50,8	39,6±3,5	48,9

5 – наличие таких тяжелых симптомов, что больной не может ходить на работу или выполнять обычную дневную работу

Шкала оценки ночных симптомов:

- 0 – отсутствие ночных симптомов
 1 – симптомы, заставляющие больного просыпаться один раз ночью или просыпаться рано утром
 2 – симптомы, приводящие к пробуждению больного два и более раз за ночь
 3 – симптомы мешающие больному спать большую часть ночи
 4 – симптомы такие тяжелые, что больной не может заснуть всю ночь

Результаты

В начале исследования нами была определена бронхолитическая активность сальметерола через 20 мин и 1 ч после ингаляции 50 мкг препарата. Данные представлены в табл.1.

Данные представленные в табл.1. свидетельствуют о том, что клинически значимый бронхолитический эффект наблюдается уже через 20 мин после ингаляции 50 мкг сальметерола. Коэффициент бронходилатации (КБ) по форсированному объему выдоха за 1 с (FEV₁) составил 23,4%, а через 1 ч — 30,94%. Значительный

Таблица 3

ФВД у больных 1-й группы до начала, через 14 и 28 дней применения ингаляций сальметерола

Параметры ФВД	Исход	КБ	2 нед	КБ	4 нед
FEV ₁ , %	64,5±5,8	85,3±8,3	32,2	90,5±5,4	40,3
PEF, %	53,2±5,3	80,0±7,8	50,4	81,8±6,5	53,8
FVC, %	74,1±9,4	104,5±8,6	41,0	106,0±5,3	43,0
FEF ₂₅₋₇₅ , %	30,7±5,3	55,6±11,6	81,1	54,5±10,0	77,5
FEF ₂₅ , %	42,5±6,7	74,4±10,6	75,1	73,6±8,0	73,2
FEF ₅₀ , %	34,2±6,1	61,0±11,7	78,4	62,7±8,9	83,3
FEF ₇₅ , %	25,6±4,8	42,5±9,7	66,0	37,4±6,1	46,1

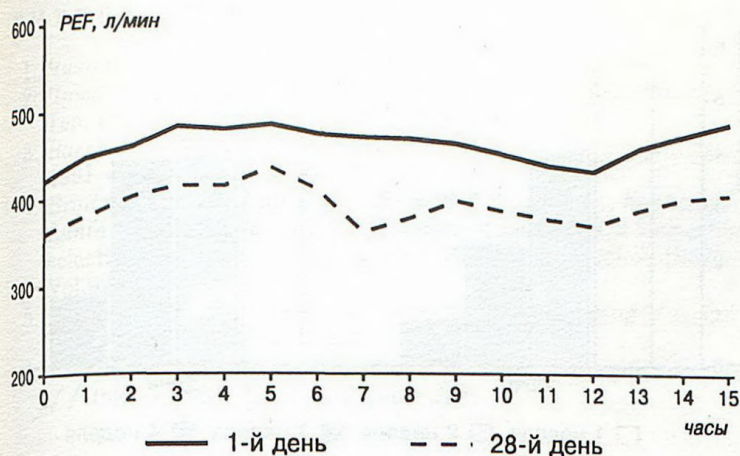


Рис. 1. Изменение PEF на фоне лечения сальметеролом

прирост показателей отмечен по показателям скорости прохождения воздуха по крупным, средним и мелким бронхам через 20 мин — 34,8, 55,4, 28,6% через 1 ч — 45,5, 73,9 и 90,0% соответственно.

Сравнительная оценка бронхолитической эффективности применения сальметерола в 1-й и 2-й группах, находившихся на монотерапии и на сальметероле в сочетании с ингаляционными кортикостероидами и мембраностабилизаторами соответственно представлена в табл. 2 и 3.

Данные, представленные в таблицах, свидетельствуют о том, что при курсовом применении сальметерола наблюдается стойкое, выраженное улучшение бронхиальной проходимости на всех уровнях. Стабилизация показателей ФВД достигается быстрее при сочетании с глюкокортикоидами и мембраностабилизаторами. При этом существенного различия к концу 4-й недели лечения между показателями ФВД в первой и второй группах больных не наблюдается.

С целью оценки длительности бронхолитического действия препарата во времени проводилась пикфлоуметрия. Измерение PEF начиналось в 8.00 ч утра, повторялась через каждый час до 23.00 ч. Обнаружено, что после ингаляции 50 мкг сальметерола бронхолитический эффект отмечается через 20 мин (КБД — 8,9%) достигает максимума к 3-м часам и сохраняется в течение 12 ч (рис. 1).

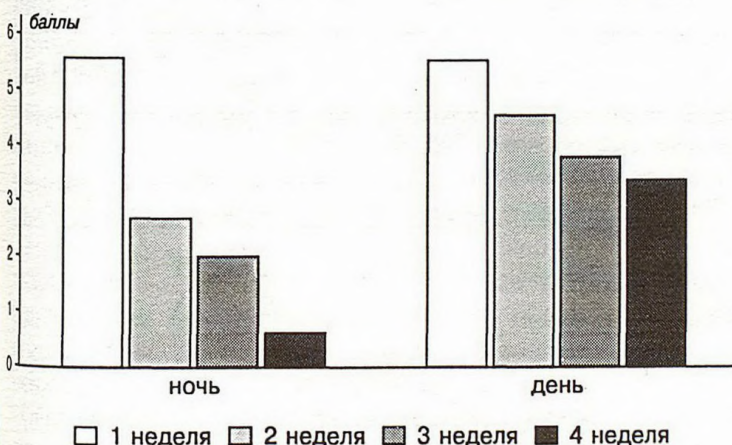


Рис. 2, а. Динамика клинических симптомов. 1 группа (в баллах).

Анализ влияния сальметерола на бронхиальную проходимость в течение 4 нед терапии показал, что курсовое лечение сальметеролом контролирует бронхиальную проходимость, что подтверждается повышением КБД по PEF на 18% на 28-й день лечения. В первый день применения сальметерола наблюдаются выраженные колебания показателей PEF, а в конце курсового применения резких колебаний PEF не наблюдается, что еще раз подтверждает стабилизацию процесса.

Динамика изменения дневных и ночных симптомов курсового применения сальметерола и изменений в потребности дополнительного использования салбутамола по группам приведены на рис. 2, 3, 4, 5.

Как видно из рисунков на фоне ежедневных ингаляций сальметерола значительно уменьшалось количество приступов удушья, особенно в ночные часы.

Потребность в дополнительных ингаляциях салбутамола короткого действия у больных 1-й группы в ночные часы во время лечения снизилась с $5,5 \pm 0,82$, $3,9 \pm 1,9$, $2,2 \pm 1,06$ до $0,8 \pm 0,46$ ингаляций на 1, 2, 3, и 4-й неделе соответственно. Количество ингаляций салбутамола во 2-й группе за ночь во время 1, 2, 3 и 4-й недели снизилось с $4,2 \pm 0,82$ до $2,1 \pm 0,94$, с $1,6 \pm 0,71$ до $0,5 \pm 0,4$ ингаляций соответственно. Отмечено, что у 7 пациентов уже на 3-й день прекращались ночные приступы удушья.

За день количество ингалируемого салбутамола при курсовом лечении сальметеролом в 1-й группе снизилось к 4-й недели с $4,8 \pm 0,57$ до $1,2 \pm 0,46$. Во 2-й группе соответственно: с $4,5 \pm 0,82$ до $1,8 \pm 0,77$.

Шести пациентам на фоне применения сальметерола удалось уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов.

Влияние сальметерола на бронхиальную восприимчивость изучена у 4 больных БА. Все больные мужчины, средний возраст которых $26,25 \pm 3,47$ лет, рост $174,5 \pm 5,33$ см.

Бронхиальную гиперреактивность определяли в гистаминовом провокационном тесте по методу непрерывного нормального дыхания (2-минутное вдыхание аэрозоля) исходно и после ингаляции 50 мкг сальметерола через 1, 3 и 6 ч. Оценивали провокационную концентрацию гистамина, приводящую к 20% снижению FEV₁ (ПК₂₀). Через 1, 3 и 6 ч. отмечено увеличение FEV₁ на $17,25 \pm 5,96$, $16,0 \pm 7,88$, $10,25 \pm 6,25\%$ и достоверное увеличение

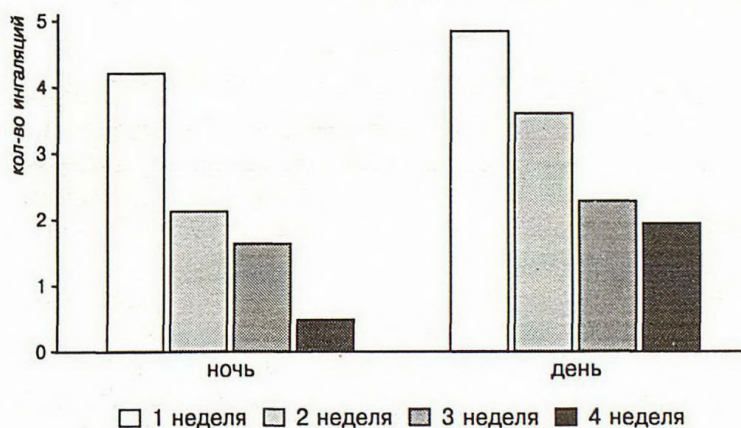


Рис. 2, б. Потребность в симпатомиметиках. 1 группа (в ингаляциях).

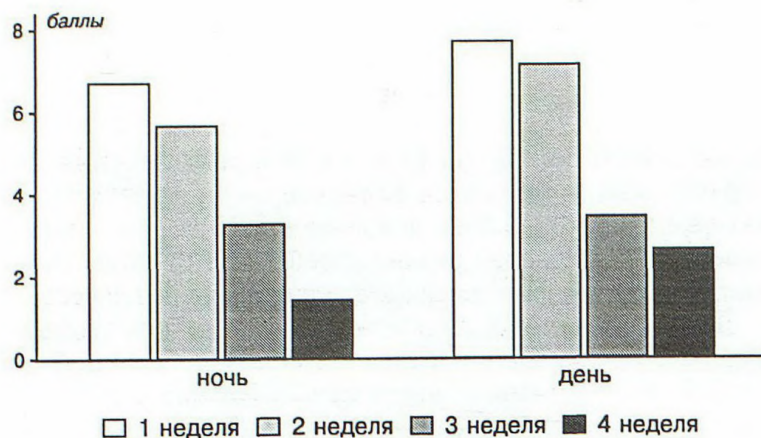


Рис. 3, а. Динамика клинических симптомов. 2-я группа (в баллах).

ПК₂₀ к гистамину по сравнению с исходной дозой $0,75 \pm 0,41$ мг/мл через 1 и 3 часа до $1,77 \pm 0,53$ и $1,44 \pm 0,44$ мг/мл. Через 6 часов ПК₂₀ достоверно не отличается от исходного уровня и составила $0,81 \pm 0,22$ мг/мл.

Полученные данные подтверждают, что в гистаминовом тесте сальметерол обладает протективным действием на бронхолитическую восприимчивость.

Влияние сальметерола на функцию сердечно-сосудистой системы приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4 ЧСС, АД и данные УЗИ через час после ингаляции 50 мкг сальметерола и на фоне курсового лечения в течение 4 нед в суточной дозе 50 мкг не изменились. При оценке состояния больных у 3 пациентов до ингаляции сальметерола отмечалось повышение АД, однако через час после ингаляции АД снизилось, что скорее всего связано с улучшением бронхиальной проходимости.

По данным ЭКГ до ингаляции сальметерола у 2 больных зарегистрирована синусовая аритмия, которая у 1 больного после ингаляции препарата исчезла. Других нарушений ритма не было. Анализ клинических данных выявил, что даже ингаляция салбутамола короткого действия за 1 или 2 ч до применения сальметерола не вызывала каких-либо отрицательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Побочные эффекты при тщательном наблюдении за пациентами обнаружены не были. В анализах крови до и после лечения изменений не было.

Обсуждение

Таким образом, в результате исследования нами показано, что сальметерол, примененный в дозе 50 мкг 2 раза в сутки, обладает высокой бронхолитической активностью как в остром тесте, так и при длительном систематическом курсовом лечении, хорошо переносятся пациентами.

Бронхолитический эффект начинается уже через 20 мин после ингаляции, достигает максимума через 3 ч и продолжается в течение 12 ч.

В процессе курсового лечения уже в первые дни значительно улучшалось самочувствие больных, уменьшалось количество приступов удушья, потребность в симпатомиметиках короткого действия. Ночные приступы

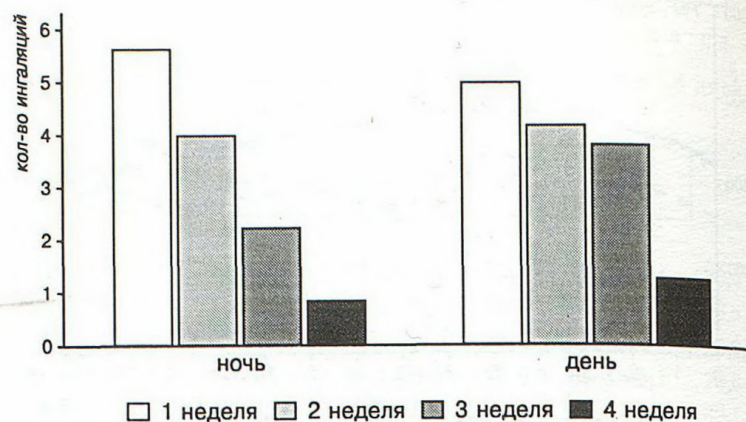


Рис. 3, б. Потребность в симпатомиметиках. 2-я группа (в ингаляциях).

прекращались у большинства больных на первой неделе курсового лечения. Шестерым больным удалось снизить дозу ингаляционных глюкокортикоидов.

Кроме бронхолитической активности сальметерол в гистаминовом тесте обладает протективным эффектом на бронхиальную восприимчивость, что согласуется с результатами, полученными *R. Pauwels* и *E. Derom* [9].

Приведенные данные убедительно свидетельствуют, что сальметерол, применяемый по вышеуказанной схеме, практически не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы, не вызывает каких-либо неблагоприятных явлений и, следовательно, является одним из наиболее безопасных препаратов из группы β_2 -агонистов адренергического действия.

Таким образом, проведенные исследования β_2 -агониста сальметерола убедительно показали, что данная лекарственная форма обладает выраженной бронхолитической активностью, хорошим протективным эффектом в гистаминовом тесте, длительность действия препарата при курсовом лечении по 50 мкг 2 раза в день позволяет надежно контролировать бронхиальную проходимость у лиц с БА легкой и средней степени тяжести, особенно страдающим ночной астмой. Сальметерол хорошо сочетается с лекарственными препаратами различных фармакологических групп и позволяет снизить поддерживающую дозу ингаляционных глюкокортикоидов у больных со средней степенью тяжести БА и может значительно повысить их качество жизни.

Таблица 4

Влияние ингаляции сальметерола на сердечно-сосудистую систему (по данным УЗИ, ЧСС, АД)

Параметры	Исход	Через час	14 дней	28 дней
ЧСС	72,9±3,4	76,8±4,3	74,5±1,9	68,9±1,7
АД _{сист.}	122,5±2,5	123,0±3,1	120,2±3,2	123,9±2,9
АД _{диаст.}	78,3±2,1	79,2±3,5	80,0±2,4	79,0±2,5
УО	64,11±2,43	66,11±2,40		65,45±2,27
ФВ, %	63,16±1,08	64,00±0,87		63,90±0,67
S, %	33,94±0,89	34,55±0,65		34,00±0,53
VCE	0,92±0,03	0,97±0,03		0,97±0,02

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1985.
2. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх. — 1987. — N 10. — С.111—116.
3. Barnes P.J. Milestones in asthma treatment // Eur.Respir.Rev.— 1991. — Vol.1. — P.247—250.
4. Bradshaw J., Brittain R.T., Coleman R.A., Jack D., Kennedy I., Lunta L.H.C., Skidmore I.F. The design of salmeterol, a long-acting selective β_2 -adrenoceptor agonist // Br. J. Pharmacol.— 1987. — Vol.92. — P.590.
5. Brittain R.T. Salmeterol: a rationally designed drug // Eur. Respir. Rev.— 1991. — Vol.1. — P.251—252.
6. Britton M. Salmeterol and salbutamol: large multicentre studies // Ibid.— 1991, Vol.1. — P.288—292.
7. Fitzpatrick M.F., Mackay T., Driver H., Doudlas N.J. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled β_2 -agonist // Br. Med. J.— 1990. — Vol.301. — P.1365—1368.
8. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: bronchodilator effects // Eur. Respir. Rev.— 1991. — Vol.1. — P.257—260.
9. Pauwels R., Derom E. Salmeterol's early clinical development and challenge studies // Ibid.— P.261—264.
10. Turner-Warwick M. Nocturnal asthma: a study in general practice // J. Roy.Coll. Gen. Pract.— 1989. — Vol.39. — P.239—243.
11. Ullman A., Svedmyr N. Salmeterol, a new long-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in adult asthmatic patient // Thorax.— 1988. — Vol.43. — P.674—678.

Поступила 31.05.96.

© НОВИКОВ Ю.К., 1996

УДК [616.23-002-022:579]-085.33

Ю.К.Новиков

ЭРИТРОМИЦИН И КЛАЦИД (КЛАРИТРОМИЦИН) В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

Пневмония и бронхит относятся к наиболее распространенным заболеваниям нижних дыхательных путей [2]. Если исключить вирусное поражение, то наиболее часто возбудителями в этих случаях выступают бактерии, относящиеся к “пневмотропным возбудителям”, когда реально проведение этиотропной терапии [1]. А успех будет зависеть от возможностей по определению возбудителя и подбора антибактериального препарата, к которому сохранена чувствительность выделенного микроорганизма [4].

Появление резистентных форм у стафилококков, стрептококков, гемофильной палочки и др., а также распространение атипичных возбудителей (легионелла, микоплазма и хламидия) создают трудности в подборе антибактериальных препаратов при пневмонии и бактериальном обострении хронического бронхита. Закономерное желание врача добиться быстрого успеха часто приводит к необоснованному назначению антибиотиков широкого спектра из последних генераций, что усугубляет ситуацию с ростом резистентных форм микроорганизмов. Как показывают исследования, макролиды, несмотря на давность применения, остаются высокоэффективными антибиотиками при лечении воспаления в дыхательных путях [5,6]. Целью данной работы было проведение сравнительного исследования эритромицина и современного макролида (klaritromicina) при лечении пневмоний и бактериального обострения хронического бронхита.

Всего было обследовано 60 больных: 32 больных с пневмонией и 28 с хроническим бронхитом в фазе обострения. Мужчин было 34, женщин — 26 человек,

возраст от 18 до 63 лет. Все пациенты находились на лечении в Институте пульмонологии.

В программу обследования больных пневмонией включались общеклинические, инструментальные и лабораторные методы, позволяющие достоверно поставить диагноз пневмонии и оценить эффективность проводимой терапии. Этиологический диагноз основывался на данных микробиологического обследования — посев мокроты с количественным определением колонийобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) и данных серологического исследования — определение антител к пневмотропным и атипичным (легионелла и микоплазма, хламидия) возбудителям. В программу обследования больных с хроническим бронхитом включались в дополнение к перечисленным методам: бронхологическое и функциональное исследования. Эффективность klaritromicina (клацид) сравнивалась с эф-

Т а б л и ц а 1

Оценка эффективности (%) клацида и эритромицина при лечении пневмоний

Эффект	Клацид	Эритромицин
Клинический успех + эрадикация возбудителя	84	68
Клинический успех + снижение титров КОЕ/мл	9	14
Отсутствие эффекта	7	18