

Ю.Б.Белюсов, Л.Е.Холодов, Е.Ю.Смирнова, И.Ю.Бородин, М.Г.Абакаров,
Н.И.Капранов, А.И.Стукалова

ПРИМЕНЕНИЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета,
Москва

BRONCHOLYTIC THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (CF)

Yu.B.Belousov, L.E.Kholodov, E.Yu.Smirnova, I.Yu.Borodin, M.G.Abakarov, N.I.Kapranov, A.I.Stukalova

S u m m a r y

Various schemes of broncholytic therapy in children with CF aged 8 to 18 years were presented and analysed. The patients were divided in 3 groups according to therapy. 14 patients of the first group obtained medication of sustained form of theophylline THEOPEC (production of Russia) in dose of 187 mg/kg/day. 10 patients of the second group received medication of sustained form of the drug THEOSTAT drug of French production in dose of 163 mg/kg/day. The third group was contained of 8 patients receiving the combination of theopec and VENTOLIN (salbutamol). Theophylline serum concentrations were determined in the first group. The best clinical effect and dynamics were noted in Russian form (theopec) of the sustained drug and in combination of the one with ventoline. However, results of the therapy with theophyllin were not satisfactory in the all CF patients due to pharmacokinetic peculiarities of the drug and due to the increased sensitivity of the patients to theophylline.

Р е з ю м е

В статье приводятся и анализируются различные схемы бронхолитической терапии у детей с муковисцидозом в возрасте от 8 до 18 лет. Первая группа (12 человек) получала отечественный пролонгированный препарат теофиллина Теопэк в дозе 187 мг/кг/сут. Вторая группа (8 человек) получала пролонгированный препарат теофиллина Теостат (Франция) в дозе 163 мг/кг/сут. В третью группу из 8 человек входили больные, получавшие Теопэк и Вентолин (сальбутамол). У больных первой группы проводилось определение концентрации теофиллина в сыворотке крови методом ВЖХ. Наибольшие клинический эффект и динамика со стороны показателей ФВД наблюдались от комбинации теопэка с вентолином, при монотерапии несколько лучший эффект отмечался у отечественного препарата пролонгированного теофиллина теопэка. Однако не всем больным муковисцидозом показано применение теофиллина, что, возможно, связано с особенностями фармакокинетики препарата и повышенной чувствительностью к нему пациентов.

Большинство исследователей и клиницистов, занимающихся вопросами лечения муковисцидоза, считают, что определяющим в течении и в прогнозе муковисцидоза является степень поражения бронхолегочной системы [3,11]. Следствием этого является интенсивный поиск средств не только для лечения воспалительного процесса в легочной ткани, но и для предотвращения скопления густого вязкого секрета в дыхательных путях.

Традиционно для разжижения густого секрета у больных муковисцидозом применяются препараты группы муколитиков (N-ацетилцистеин). Ферментные муколитики (трипсин, химотрипсин) используются значительно реже вследствие большого числа побочных эффектов (бронхоспазм, эрозии слизистой бронхов и кровотечения, злокачественная метаплазия эпителия).

При эвакуации бронхолегочного секрета большую роль играет не только консистенция мокроты, но и

эффективность мукоцилиарного транспорта, т.е. деятельность реснитчатого эпителия бронхов, проходимость бронхолегочной системы на всех уровнях. Показано, что слюна и сыворотка обладают способностью тормозить деятельность реснитчатого эпителия бронхов [12,13], а накопление мокроты в дыхательных путях ведет к раздражению их слизистой и, вследствие этого, к бронхоспазму. Кроме того, у 30% больных муковисцидозом отмечается первичный бронхоспазм [3]. Для деятельности органов дыхания большое значение имеют также состояние дыхательной мускулатуры и регуляция со стороны ЦНС. С учетом всего вышесказанного становится очевидной необходимость включения бронхолитических препаратов в комплексную терапию больных муковисцидозом.

В группе бронхолитических препаратов теофиллин является одним из наиболее широко известных и

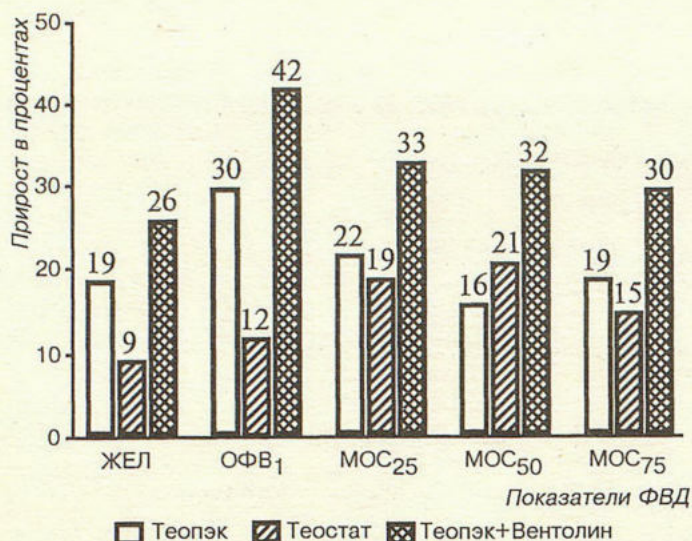


Рис. 1. Сравнительная эффективность схем применения бронхолитиков в трех группах больных.

группы, 3 больных из 3-й группы. В состоянии средней тяжести (41—55 баллов) находились 5 больных из 1-й группы, 5 — из 2-й и 5 больных из 3-й группы. В удовлетворительном состоянии (56—70 баллов) находились 2 больных из 1-й группы.

По окончании курса лечения состояние 8 больных из 1-й, 8 — из 2-й и 8 — из 3-й групп улучшилось, 4 из 1-й группы не изменилось. Причем состояние 4 больных из 1-й группы, 3 из 2-й и 3 из 3-й группы улучшилось от тяжелого до среднетяжелого, состояние 6 из 1-й, 5 из 2-й, 5 из 3-й группы улучшилось со среднетяжелого до удовлетворительного. У 2 больных, находившихся в удовлетворительном состоянии, количество баллов увеличилось с 61 до 68.

При оценке показателей ФВД положительная динамика отмечалась у 8 больных из 1-й группы, у 6 больных из 2-й группы, у 6 больных из 3-й группы (табл. 1). Причем максимальное увеличение всех показателей отмечалось у больных 3-й группы (рис. 1): ЖЕЛ увеличилась на 18,7% у больных 1-й группы,

9% у больных 2-й группы, 26% у больных 3-й группы; ОФВ₁ — на 30%, 11,5% и на 41,8%; МОС₂₅ — на 22%, 18,6% и на 32,7%; МОС₅₀ — на 15,5%, 21% и на 32%; МОС₇₅ — на 19%, 15% и на 30% соответственно.

При сравнении показателей ФВД у больных, сначала получавших теопэк, а затем теопэк и вентолин (4 человека) значительное улучшение показателей ФВД отмечалось при совместном приеме вентолина и теопэка (табл. 2, рис. 2).

Определение концентрации теофиллина в крови на 4-й и 8-й день лечения показало, что у больных с положительной динамикой показателей ФВД концентрация теофиллина составила 8—12 мкг/мл. При отсутствии положительной динамики концентрация теофиллина составляла в среднем 3 мкг/мл (от 1 до 4 мкг/мл). Такие низкие концентрации, очевидно, можно было бы объяснить нарушением всасывания теофиллина из кишечника у части больных, однако корреляции между выраженностью кишечного синдрома (нейтральный жир при копрологическом исследовании) и снижением концентрации теофиллина в крови при приеме рекомендуемых доз не было отмечено. В то же время попытка увеличить дозу теофиллина у 3 больных с низкими терапевтическими концентрациями вызывала выраженные побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота), в то время как побочных явлений у больных с концентрацией теофиллина в пределах 8—20 мкг/мл не отмечалось.

Таким образом, по данным нашего исследования, наибольший положительный эффект наблюдался от комбинации пролонгированного теофиллина и селективного адреномиметика, при монотерапии теофиллином несколько лучший эффект ($p < 0,01$) отмечался у отечественного препарата пролонгированного теофиллина — теопэка.

Однако не всем больным муковисцидозом показано применение теофиллина, что, возможно, связано с особенностями фармакокинетики препарата и повышенной чувствительностью к нему.

Таблица 2

Динамика показателей ФВД (% от должного) у детей, получавших сначала теопэк, затем теопэк+вентолин

Показатели ФВД	Этап лечения	Препараты	
		Теопэк	Теопэк+вентолин
ЖЕЛ	Начало	46	44
	Конец	57	64
ОФВ ₁	Начало	51	47
	Конец	84	89
МОС ₂₅	Начало	50	64
	Конец	74	102
МОС ₅₀	Начало	53	54
	Конец	74	83
МОС ₇₅	Начало	39	33
	Конец	61	63

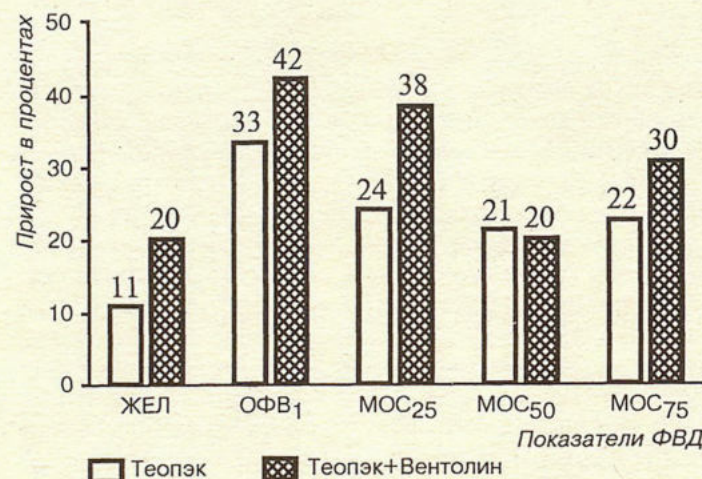


Рис. 2. Сравнительная эффективность применения теопэка и его комбинации с вентолином у 4 больных 3-й группы.

эффективных препаратов, так как он оказывает комплексное воздействие на систему органов дыхания. Теофиллин вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов [2,8], усиливает мукоцилиарный транспорт [2,4,7], улучшает механику дыхания, усиливая сокращение "истощенной" диафрагмы и межреберных мышц [6,8], снимает отек слизистой бронхов [2], стимулирует дыхательный центр [2,8], снижает давление в легочной артерии, вызывая дилатацию легочных сосудов [2,8], тормозит выброс гистамина и его производных, обладает иммуномодулирующим действием [1,5], усиливает синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов корой надпочечников [3], повышает уровень ПГЕ₁ [10]. Однако вместе с этим теофиллин обладает рядом свойств, ограничивающих сократительную способность миокарда за счет резкого увеличения потребления кислорода миокардом, в связи с этим его называют "злокачественным кардиотоником" [2,8]. Поэтому не оправдано применение теофиллина у больных с сердечной недостаточностью, в частности при "легочном" сердце, которое очень часто формируется у больных с муковисцидозом. Кроме того, узость терапевтической концентрации теофиллина (10—20 мкг/мл) и необходимость поддерживать ее постоянной в течение всего периода лечения также осложняют применение препарата. Однако возможности длительной теофиллинотерапии существенно расширились с начала 70-х годов, когда впервые были выпущены пролонгированные формы теофиллина, позволяющие сохранять терапевтическую концентрацию препарата при двукратном или даже однократном приеме [9].

Другой группой бронхолитиков, часто применяющихся при лечении бронхообструктивного синдрома, являются селективные β-адреномиметики. В отличие от теофиллина и неселективных адреномиметиков препараты этой группы вызывают значительно меньший кардиостимулирующий эффект, что позволяет применять их и у больных с сердечной недостаточностью. В то же время ингаляционный путь введения препарата и быстрота действия (через 1—3 мин после ингаляции) делают их очень удобными для больных.

Под нашим наблюдением находились 24 ребенка, больных муковисцидозом, со смешанной и преимущественно легочной формой в возрасте 8—18 лет. Диагноз заболевания устанавливался на основе данных анамнеза, характерной клинической и аускультативной картины, данных рентгенологического обследования. Окончательно диагноз подтверждался положительным потовым тестом по Gibson и анализом CF-гена методом ДНК — зондовой диагностики. Продолжительность курса лечения составляла в среднем 14 дней (от 10 до 30 дней).

Больные были разделены на три группы. 1-я группа (12 человек) получала отечественный пролонгированный препарат теофиллина теопэк (Минмедпром России, объединение "Мосхимфармпрепараты") в дозе 187 мг/кг/сут, разделенной на два приема. 2-я группа (8 человек) получала пролонгированный препарат теофиллина теостат (Laboratoires INAVA, "Pierre Fabre

Medicament", France) в дозе 163 мг/кг/сут, разделенной на два приема. В 3-ю группу входили больные, получавшие теопэк и селективный адреномиметик вентолин (сальбутамол), из них 4 человека впервые получали курс бронхолитической терапии, 4 — за 6 месяцев до этого получили курс лечения теопэком.

Кроме того, все больные получали традиционную для данного заболевания терапию: муколитики, антибиотики, ферменты поджелудочной железы, витамины, ЛФК.

Эффективность бронхолитической терапии определяли с помощью оценки тяжести клинического состояния больных по шкале Швахмана—Бразфилда и определением динамики следующих показателей функции внешнего дыхания: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), форсированного объема выдоха за 1 сек (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ, скоростных показателей выдоха МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅. Показатели ФВД определялись на приборе "Этон-1" до начала лечения и по окончании курса.

Проба с вентолином была положительной у 5 больных 1-й группы, из которых впоследствии 4 больных были включены в 3-ю группу.

На 4-й и 8-й день исследования у больных брали кровь для определения концентрации теофиллина в сыворотке крови. Концентрация определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на отечественном приборе "Милихром-2".

Исходно при оценке по шкале Швахмана—Бразфилда в тяжелом состоянии (менее 40 баллов) находились 5 больных из 1-й группы, 3 больных из 2-й

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД (% от должного) у больных, получавших теопэк, теостат, теопэк + вентолин

Показатели ФВД	Этап лечения	Препараты		
		Теопэк	Теостат	Теопэк+вентолин
ЖЕЛ	начало	78 (24—100)	79 (38—104)	78,5 (26—104)
	конец	97 (43—115)	88 (49—124)	104 (39—128)
ОФВ ₁	начало	66 (18—90)	64 (29—75)	65 (24—95)
	конец	96 (43—105)	76 (40—115)	107 (44—115)
МОС ₂₅	начало	51 (43—93)	73 (60—104)	52,3 (32—83)
	конец	73 (60—104)	69 (55—105)	84 (58—111)
МОС ₅₀	начало	57 (43—93)	41 (17—81)	56 (21—62)
	конец	72 (61—101)	62 (38—107)	88 (50—95)
МОС ₇₅	начало	42 (33—53)	27 (9—48)	34 (17—42)
	конец	61 (45—65)	42 (28—65)	64 (31—75)

П р и м е ч а н и е. В скобках указано колебание параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарудий Ф.С. Ксантины при бронхиальной астме // Фармакол. и токсикол.— 1988.— № 5.— С. 105—108.
2. Лепахин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств.— М., 1988.— С.269—271.
3. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей (клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной адаптации).— М., 1985.— С.3—23.
4. Солопов В.Н. Мукоцилиарный транспорт у больных обструктивными заболеваниями легких: Дис. ... канд.мед.наук.— М., 1986.
5. Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. и др. Применение нового отечественного теофиллина в терапии бронхиальной астмы // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи.— Саратов, 1988.— С.3—5.
6. De Garbo J.R. In vivo effects of theophylline on diaphragm, biceps and quadriceps strength and fatigability // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.82, № 6.— P.1041—1046.
7. Dorrow P., Weiss T.H. Behandlung der chronischen obstruktiven Atemwegserkrankung Einfluß von Phyllolemporetard auf die mukoziliäre Clearance // Therapiewoche.— 1985.— Bd 35, № 33.— S.2706—3708.
8. Ellis E., Hendeles R. // Textbook for clinical application of therapeutic drug monitoring.— Irving, Texas, 1986.— P.185—205.
9. Hendeles R., Jafrate R., Weinberger M. A Clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slowreleased theophyllin products // Clin. Pharmacokinet.— 1984.— Vol.9.— P.95—135.
10. Novembre E., Veneruso G., Appendino E. Uso razionale della teofillina nell'asma del bambino // Minerva Pediatr.— 1984.— Vol.36, № 13—14.— P.719—739.
11. Schwachman H., Kowalsky S.M. The management of CF observation on gentamicin when used with other antibiotics in pulmonary infection, associated with CF // Clin. Pediatr.— 1975.— Vol.14, № 12.— P.1115—1118.
12. Spock A., Heick H., Gress H. Study of ciliary motility to detect individuals with active CF and carries of the disease // Modern problems of pediatrics.— Basel: Karger, 1967.— Vol.10.— P.200.
13. Spock A., Heick H., Gress H. Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis of pancreas // Pediatr. Res.— 1967.— Vol.1.— P.173—177.

Поступила 05.01.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616:248-07:[616-008.939.15+616-092:612.017.1]-07

А.Б.Абдусаламов, А.М.Шафер

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И ИММУНИТЕТА

Узбекский НИИ экспертизы и восстановления трудоспособности инвалидов, Ташкент

THE MEDICAL REHABILITATION EFFICIENCY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH ACCOUNTING THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND IMMUNITY

A.B.Abdusalomov, A.M.Schafer

Summary

98 patients with bronchial asthma, aged 21 to 56 years, were examined. The effect of antioxidants, actovegin and lipostabil, and immunomodulator reaferon on indices of lipid peroxidation (MDA, blood serum chemiluminescence, catalase and superoxiddismutase activity) and cellular and humoral immunity has been studied. Combined correction resulted in restoration of oxidative and immune homeostasis, recovery of bronchial permeability and term reduction of the remission onset.

Резюме

Обследовано 98 больных бронхиальной астмой в возрасте от 21 до 56 лет. Изучено влияние антиоксидантов актовегина и липостабила и иммуномодулятора реаферона на показатели перекисного окисления липидов (MDA, хемилюминесценция сыворотки крови, каталазная и супероксиддисмутазная активности) и на клеточный и гуморальный иммунитет. Результатом комбинированной коррекции явилось восстановление окислительного и иммунного гомеостаза, восстановление бронхиальной проходимости и уменьшение сроков наступления ремиссии.

В последние годы в патогенезе бронхиальной астмы (БА) важная роль отводится дисбалансу окислительно-антиоксидантной системы [1,4,5,11,13—15] как фактору нарушения структурно-регуляторной функции клеток,

повышения реактивности бронхов, формирования иммунологической недостаточности [11,12]. Усугублению этого способствует воспалительный процесс в легких, при этом главную роль играют вирусно-бакте-