

- действия надолго у больных гипертонической болезнью после однократного приема // Экспер. клин. фармакол.— 1992.— № 3.— С.47—50.
4. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Муравская И.Д. и др. Методы получения салбутамола // Хим.фарм. журн.— 1991.— № 10.— С.59—65.
 5. Холодов Л.Е., Дорохов В.В. Автоматизированная система программы индивидуального дозирования (АСПИД) для расчета фармакокинетических параметров и анализа связи между концентрацией и фармакологическим эффектом // Фармакол. и токсикол.— 1985.— № 4.— С.65—69.
 6. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С.111—116.
 7. Чучалин А.Г., Дюкарева Л.В., Булгаков С.А. и др. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного β -агониста (Х) у больных бронхиальной астмой // Пульмонология— 1992.— № 3.— С.59—62.
 8. Adebayo G.I., Ocsundipe T.O. Effects of salbutamol on the absorption and disposition of sulphamethoxazole in adult volunteers // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.— 1989.— Vol.14, № 1.— P. 57—60.
 9. Allan H., Clissold S. Salbutamol in 1980 // Drugs.— 1989.— Vol.38.— P.77—122.
 10. Goldstein D.A., Tan Y.K., Soldin S.J. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of salbutamol in healthy adult volunteers // Pharmacokinetics.— 1989.— Vol.4, № 5.— P.426—427.
 11. Hutchings M.J., Paull J.D., Morgan D.J. Determination of high-performance liquid chromatography with fluorescence detection // J. Chromatogr.— 1983.— Vol.277.— P.423—426.
 12. Hutchings M.J., Paull J.D., Wilson-Evered E., Morgan D.J. Pharmacokinetics and metabolism in premature labour // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, № 1.— P.69—75.
 13. Jonkman J.H.G., Freie H.M.P., Boon W.J.V., Grasmeyer G. Single dose absorption profiles and bioavailability of two different salbutamol tablets // Arzneim.— Forsch.— 1986.— Bd 36, № 7.— S.1133—1135.
 14. Lalla J.K., Kapadnekar K., Sajivani G. Sustained release salbutamol tablets — theoretical considerations. Part I // Res. and Ind.— 1985.— Vol.30, № 3.— P.185—188.
 15. Lipworth B.J. Single dose and steady-state pharmacokinetics of 4 mg and 8 mg oral salbutamol controlled-release in patients with bronchial asthma // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.37, № 1.— P.49—52.
 16. Maconochie J.G., Fowler P.A., Oxford J., Foster J.K. The relationship between salbutamol plasma levels and pharmacological effect // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1985.— Vol.19, № 4.— P.575—576.
 17. Powell M.L., Weiberger M., Gural R. et al. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol // J. Pharm. Sci.— 1985.— Vol.74, № 2.— P.217—219.
 18. Shumaker R.S. PKCALC: A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data // Drug Metab. Rev.— 1986.— Vol.17.— P.331—348.

Поступила 06.12.93.

© МОЛОСТОВА Т.Н., 1994

УДК 616.248—085.234

Т.Н.Молостова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПУЛЬМИКОРТ-ТУРБУХАЛЕР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFICIENCY OF THE PULMICORT-TURBUHALER DRUG DURING THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

T.N.Molostova

Summary

50 patients with various forms of bronchial asthma with moderate severity were investigated. The efficiency of Pulmicort—turbuhaler (PT) was evaluated in the patients by means of the clinical state dynamics, of the respiration function, of estimation of the need of aerosol simathomimetics and glucocorticoids in tablets. The treatment period was one month. The results showed the high efficacy of PT in bronchial asthma patients treatment. The severity and the frequency of asthma attacks and the need of sympathomimetics and glucocorticoids were decreased. After treatment with PT, the FEV₁ increase was 18%. The expiratory flow increased by 20%, 17%, and 15% at MEF₇₅, MEF₅₀, and MEF₂₅ levels respectively. During the aprobation of PT, there was satisfactory patience of the drug without side effects at the therapeutic dosage in 400—800 mkg/day.

Резюме

Обследовали 50 больных различными формами бронхиальной астмы средней тяжести течения. Эффективность ПУЛЬМИКОРТА—ТУРБУХАЛЕРА (ПТ) оценивали по динамике клинического состояния больных и функции внешнего дыхания, потребности в ингаляционных симпатомиметиках и таблетированных глюкокортикоидах. Период лечения составил 1 месяц. Результаты исследования показали высокую эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой. Уменьшились частота и тяжесть приступов удушья, потребность в симпатомиметиках и глюкокортикоидах. Прирост FEV₁ после лечения

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992, SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2

Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45
Факс: (095) 461 37 41

ПТ составил 18%. Проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов возросла на 20, 17 и 15% соответственно. За период апробации ПТ отмечена хорошая переносимость препарата, не отмечено побочных действий в терапевтической дозировке 400—800 мкг/сутки.

В последнее время большое внимание уделяется хроническому воспалению дыхательных путей как одному из наиболее характерных патофизиологических механизмов развития бронхиальной астмы. Выделение медиаторов различными клетками воспаления приводит к бронхоконстрикции, гиперсекреции и отеку слизистой оболочки бронхов. Эти факторы, наряду с формирующейся гиперреактивностью дыхательных путей, приводят к образованию замкнутого порочного круга, существование которого способствует ухудшению состояния больного, страдающего астмой [1].

Применение кортикостероидов предотвращает развитие необратимой обструкции дыхательных путей и значительно улучшает симптоматику астмы за счет их выраженного противовоспалительного и противоаллергического действия. Противовоспалительная активность кортикостероидов обеспечивается их способностью понижать количество медиаторов воспаления за счет стабилизирующего влияния на цитоплазматические мембраны лейкоцитов, лаброцитов, эндотелиальных и других клеток, участвующих в этом процессе. Снижение проницаемости капилляров, предупреждение реакции антиген-антитело с уменьшением образования гистаминаподобных субстанций и чувствительности эффекторных тканей к аллергическим реакциям обуславливает антиаллергическое действие кортикостероидов [1,2].

Высокая локальная концентрация ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) в бронхиальном дереве и быстрая инаktivация в печени обеспечивают отсутствие системных побочных эффектов при терапевтической дозировке, характерных для таблетированных глюкокортикоидов [3,9,13]. Именно поэтому ИГК выходят в первый ряд антиастматических фармакологических средств и все больше и больше авторов склоняются к мысли о применении ИГК в качестве препаратов первого выбора [4,5,10,14].

Будесонид представляет собой препарат нового поколения ИГК. Он является пролонгированным негалогенированным ИГК. Преимущество будесонида перед всеми известными ИГК объясняется лучшим соотношением между местной активностью и побочными системными действиями. Если местную активность будесонида, по данным кожного вазоконстрикторного теста, принять за 1, то активность беклометазона дипропионата составляет 0,64, флунизолида — 0,34, триамсинолона ацетонида — 0,27 [6,7,8,11].

Пульмикорт-турбухалер (ПТ) является ингалятором для вдыхания сухой пудры будесонида под воздействием силы вдоха пациента. Препарат обладает местным противовоспалительным и противоаллергическим действием и применяется в качестве профилактического средства у больных бронхиальной астмой. Каждый ингалятор рассчитан на 200 доз по 200 мкг будесонида. Концепция "Турбухалер" имеет преимущества перед другими системами для инга-

ляций. Устройство не содержит пропеллентов, растворителей, консервантов, субстанций носителей или других добавок, что уменьшает раздражающее действие препарата на дыхательные пути. Размер частиц будесонида в ПТ менее 5 мкм, что позволяет препарату легко достигать дистальные отделы бронхиального дерева. Ингалятор приводится в действие инспираторным усилием больного, что, в отличие от аэрозольных ингаляторов, исключает необходимость синхронизации вдоха и момента нажатия на баллончик ингалятора. Об окончании пудры в бункере "Турбухалера" свидетельствует появление красной метки в индикаторном окошке.

Группа обследованных больных составила 50 человек (26 женщин и 24 мужчины) в возрасте 20—67 лет (средний возраст 44 года) с длительностью заболевания от 1 года до 12 лет (средняя длительность — 8 лет). 20 пациентов страдали инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы, 24 — атопической и 6 — аспириновой. У всех больных бронхиальная астма имела среднюю тяжесть течения. Таблетированные глюкокортикоиды принимал 21 пациент. Средняя длительность стероидной терапии — 6 лет, средняя поддерживающая доза гормонов в пересчете на преднизолон — 10 мг. Все больные ранее не получали систематического лечения ИГК. Продолжительность лечения ПТ составила 1 месяц.

Для оценки эффективности ПТ использовали клинические и функциональные методы исследования. Каждый больной заполнял дневник индивидуального наблюдения, в котором отражались по трехбалльной шкале частота и тяжесть приступов удушья, выраженность кашля и количество мокроты днем и ночью; потребность в ингаляциях симпатомиметиков, прием таблетированных глюкокортикоидов, оценка эффективности лечения ПТ, переносимость препарата и субъективные ощущения в полости рта и глотке.

Для оценки влияния ингаляций ПТ на состояние бронхиальной проходимости исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) методом компьютерной флоуметрии на аппарате "Флоускрин" ("Jager", ФРГ) утром натощак до и через 20 мин после двух вдохов беротека. Бронхиальная проходимость характеризовалась показателями, отражающими изменения скорости объема потока выдыхаемого воздуха в различные промежутки времени: FVC — форсированная жизненная емкость на выдохе, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек, ME_{F75,50,25} — максимальные потоки выдоха на уровнях 75, 50, 25% FVC. Получаемые результаты выражали в процентах к должной величине.

С помощью портативного прибора "Пикфлоуметр", больные ежедневно утром и вечером отмечали пиковый поток на выдохе (PEFR).

Уровень кортизола в плазме крови определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов. Радиометрию проводили с помощью

счетчика *Clini-gamma 1272* ("LKB-Wollac", Швеция). Взятие крови у больных осуществляли из локтевой вены в одно и то же время суток — с 8 до 10 часов, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

За 15—20 мин до ингаляции ПТ рекомендовали 1 дозу симпатомиметика, обычно используемого больным для увеличения проникновения препарата в дистальные отделы бронхиального дерева; после ингаляции ПТ — полоскать полость рта и горло водой для профилактики кандидоза слизистой оболочки ротовой полости.

Ингалировали ПТ пациенты дважды в сутки с интервалом 12 часов. Доза ПТ подбиралась каждому больному индивидуально (от 400 до 800 мкг в сутки).

Результаты исследования показали высокую эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой. У всех больных отмечена положительная динамика клинического состояния. Анализ дневников индивидуального наблюдения свидетельствует о том, что до начала лечения ПТ у больных преобладали ночные приступы удушья, сопровождавшиеся кашлем с отделением мокроты. Эффект от лечения ПТ пациенты отмечали уже на 5—7-й день. Он проявлялся улучшением самочувствия, уменьшением частоты и тяжести приступов удушья, повышением физической активности, улучшением качества сна за счет отсутствия ночных приступов удушья.

Выраженность приступов удушья ночью и днем уменьшилась в среднем с 2,5 до 0,5 баллов ($p < 0,05$) (рис.1).

Потребность в ингаляциях симпатомиметиков уменьшилась в среднем с $6,48 \pm 1,15$ вдоха в сутки через 2 недели до $3,14 \pm 0,76$ ($p < 0,05$), через 4 недели до $1,96 \pm 0,38$ вдоха в сутки ($p < 0,01$), а у некоторых больных полностью отсутствовала (рис.2).

Об эффективности ПТ свидетельствует уменьшение потребности в таблетированных глюкокортикоидах. Из 21 больного прекратили прием таблетированных глюкокортикоидов 9 (43%) человек, а 10 (48%) пациентов уменьшили поддерживающую дозу в среднем в 2 раза с $10,3 \pm 2,15$ до $1,65 \pm 1,18$ мг/день

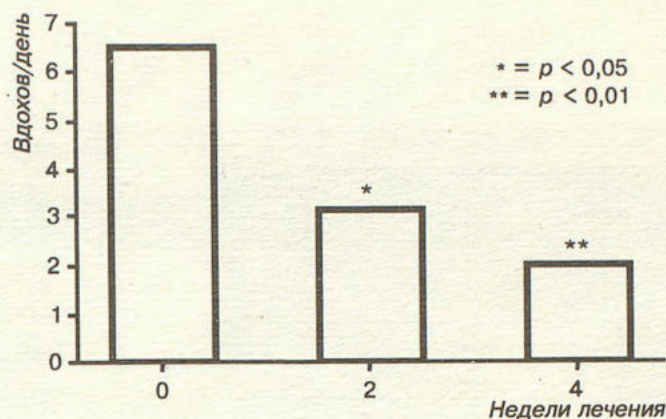


Рис.2. Потребность в симпатомиметиках.

($p < 0,05$) и перешли на альтернирующую схему приема гормонов.

Клиническая эффективность ПТ подтверждалась положительной динамикой показателей бронхиальной проходимости. Прирост FEV_1 после лечения ПТ составил 18% ($p < 0,05$) (рис.3). Проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов (MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}) возросла на 20, 17 и 15% соответственно ($p < 0,05$).

Значение пикового потока на выдохе увеличилось утром на 100, а вечером на 150 мл/мин ($p < 0,05$).

За период апробации ПТ отмечена хорошая переносимость препарата, не отмечено побочных действий в терапевтической дозировке 400—800 мкг/сутки.

Не выявлено статистически достоверных различий в уровнях базального кортизола плазмы крови до и после лечения ПТ. Среднее значение кортизола плазмы крови у больных, не принимавших таблетированные глюкокортикоиды, до лечения ПТ составило $591,74 \pm 57,82$ нмоль/л, после лечения — $569,28 \pm 64,76$ нмоль/л. У больных, принимавших таблетированные стероиды, до лечения ПТ средний уровень кортизола составил $278,64 \pm 59,85$ нмоль/л, а после лечения ПТ — $342,18 \pm 62,53$ нмоль/л. (Границы нормы кортизола 190—750 нмоль/л).

Из группы обследованных больных 36 (72%) пациентов оценили эффект лечения ПТ "отлично", 11 (22%) больных — "хорошо" и 3 (6%) больных —

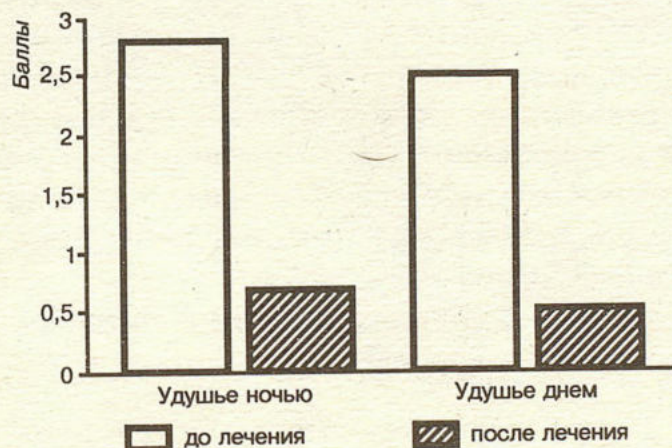


Рис.1. Выраженность приступов удушья.

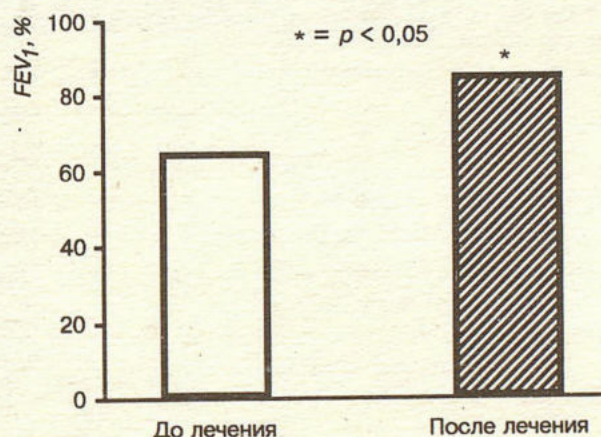
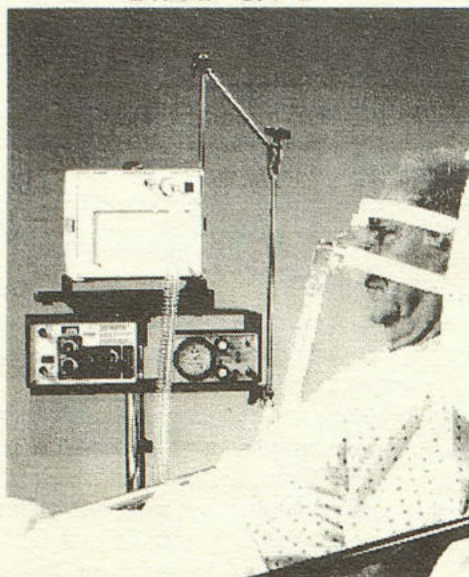


Рис.3. Динамика бронхиальной проходимости. Звездочка — $p < 0,05$.

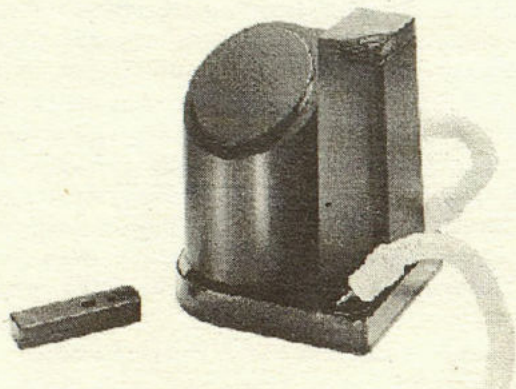


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



Медицинское Оборудование, Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна.

Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

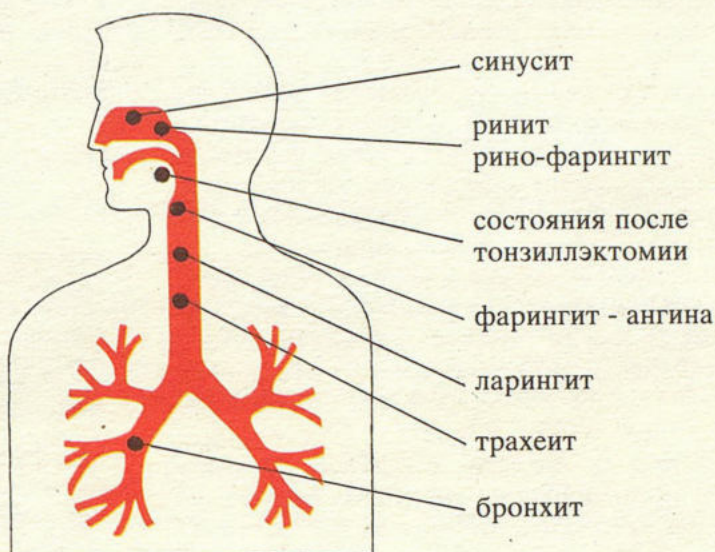
REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживающего давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки.

Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и
противо-воспалительное действие.
Аэрозольный препарат в виде
микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс :
4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции
в каждый носовой ход.



Пастернак 93 LO 018 IR

Фамилия, Имя, Отчество :

Адрес :

Я хотел(а) бы получить брошюру с
информацией о препарате БИОПАРОКСА

А/О СЕРВЬЕ
103001 Москва, Гранатный пер., 10 кв. 17,
тел. : (095) 203 20 62, факс : (095) 291 95 70,
из-за границы : тел. : (7 502) 221 34 47,
факс : (7 502) 221 34 46.

“удовлетворительно”. Эффект “отлично” характеризовался отсутствием симптомов астмы, потребности в ингаляциях симпатомиметиков, прекращением использования таблетированных глюкокортикоидов, нормализацией параметров бронхиальной проходимости. Эффект “хорошо” характеризовался снижением частоты приступов удушья, уменьшением дозы таблетированных глюкокортикоидов и симпатомиметиков в 2 раза, улучшением параметров ФВД. Эффект “удовлетворительно” — не удалось снизить дозу гормонов, незначительное улучшение ФВД.

У 4 больных за период исследования возникло обострение хронического обструктивного бронхита. Увеличение дозы ПТ с 400 до 800 мкг/сутки позволило легче перенести обострение заболевания, не прибегать к назначению таблетированных глюкокортикоидов коротким курсом и не привело к госпитализации.

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой и отсутствие клинически значимых побочных эффектов в терапевтической дозировке.

Подтверждением этому является достоверное снижение частоты и тяжести приступов удушья, потребности в ингаляционных симпатомиметиках и таблетированных стероидах, улучшение показателей бронхиальной проходимости.

Отсутствие динамики базального кортизола плазмы крови свидетельствует о том, что ПТ в используемой дозировке (400 — 800 мкг/сутки) не оказывает подавляющего влияния на глюкокортикоидную функцию надпочечников, что согласуется с данными литературы [12].

Все больные по окончании лечения ПТ отметили хорошую переносимость препарата: не было раздражающего кашля, специфического привкуса в ротовой полости после ингаляции ПТ. Случаев дисфонии и клинически выраженного кандидоза слизистой оболочки ротовой полости за период наблюдения не зарегистрировано. Вероятно, это связано с профилактическим мероприятием — полосканием полости рта и горла водой после ингаляции ПТ. Важность и необходимость профилактических мероприятий обоснована рядом исследователей, которые установили, что полоскание полости рта водой непосредственно после ингаляции глюкокортикоида позволяет смыть до 98% препарата, отложившегося в полости рта [10].

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. ПТ высоко эффективен в лечении больных бронхиальной астмой, так как позволяет контролировать симптомы астмы, снижает потребность в симпатомиметиках и таблетированных глюкокортикоидах.

2. ПТ при регулярном профилактическом приеме способен адекватно контролировать и стабильно поддерживать на нормальном уровне бронхиальную проходимость.

3. ПТ не оказывает подавляющего действия на функцию надпочечников, хорошо переносится больными и не имеет побочных действий в терапевтической дозировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линдлуус Х. Применение высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций при лечении астмы // Пульмонология. — 1991. — № 2. — С.38—40.
2. Палеев Н.Р. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. Т.3. Частная пульмонология. — М.: Медицина, 1990. — С.5—102.
3. Bjorkander J., Tonigren H., Johansson S.A. et al. Methodological aspects of clinical trials with inhaled corticosteroids: results of two comparisons between two steroid aerosols in patients with asthma // Eur. J. Respir. Dis. — 1982. — Vol.63, Suppl.122. — P.108.
4. Clark T.J.H. Safety of inhaled corticosteroids // Ibid. — P.235—242.
5. Clarke P.S. The effect of beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity // J.Asthma. — 1982. — Vol.19. — P.91—93.
6. Harris D.M. Properties and therapeutic uses of some corticosteroids with enhanced topical potency // J. Steroid. Biochem. — 1975. — Vol.6. — P.711.
7. Harris D.M. Clinical pharmacology of beclomethasone dipropionate // Topical Steroid Treatment for Asthma and Rhinitis / Eds N.Mygind, T.J.H.Clark. — London: Bailliere Tindall, 1980. — P.34.
8. Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R. et al. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol.22. — P.523.
9. Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man // Eur. J. Respir. Dis. — 1982. — Vol.63, Suppl.122. — P.74.
10. Konig P. Inhaled corticosteroids-their present and future role in the management of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1988. — Vol.82. — P.297—306.
11. Ryrfildt A., Andersson P., Edsbacker S. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid // Eur. J. Respir. Dis. — 1982. — Vol.63, Suppl.122. — P.86.
12. Siegel S.C. Corticosteroid agents: overview of corticosteroid therapy // J. Allergy Clin. Immunol. — 1985. — Vol.76. — P.312—320.
13. Toogood J.H. High-dose inhaled steroid therapy for asthma // Ibid. — 1989. — Vol.83. — P.528.
14. Vermeire P.A., Wittesaele W.M., Janssens E. et al. European audit of asthma therapy // Chest. — 1986. — Vol.90, Suppl.1. — P.58—61.

Поступила 23.03.93.