

в отличие от них носят более стабильный характер — полностью не нормализуются, хотя могут уменьшаться. Кроме того, полученные данные позволяют рассматривать повышенные чувствительность и реактивность бронхов как факторы, способствующие хронизации острого воспалительного процесса в легких. У больных с измененной чувствительностью и реактивностью значительно чаще отмечается затяжное течение пневмонии и переход процесса в хронические формы. В тех случаях, когда у больных ОП имеются нарушения чувствительности бронхов, чаще отмечается переход процесса в легочной ткани в хроническую пневмонию, пневмосклероз, а также развитие ХБ. А при наличии у них же нарушений реактивности бронхов в последующем имеется возможность трансформации пневмонии в ПА и БА. Поэтому наличие ГР бронхов у больных ОП можно использовать для выделения группы риска развития БА. К развитию БА и ПА более склонны больные с исходным нарушением реактивности холинергических рецепторов трахеи и бронхов. Все это указывает на то, что больные с изменением чувствительности и реактивности бронхов нуждаются в проведении энергичных мероприятий не только по лечению, но и реабилитации в процессе диспансерного наблюдения, которые включают рациональное трудоустройство, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение, вплоть до медикаментозного лечения. Полученные данные служат стимулом для выделения отдельной группы реконвалесцентов ОП с ГЧ и ГР бронхов для диспансерного наблюдения. Они дают основание рекомендовать ингаляционные пробы с ацетилхолином и обзиданом для выявления лиц, склонных к развитию хронических неспецифических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бусарова Г. А., Воробьев Л. П., Мерзликян Л. А. // *Клин. мед.*— 1989.— № 5.— С. 41—45.
2. Комплекс ингаляционных провокационных проб для выявления скрытой стадии бронхиальной проходимости: Метод. рекомендации МЗ РСФСР / Сост. Чучалин А. Г.— М., 1981.

3. Костина В. В. // *Острые пневмонии.*— Горький, 1986.— С. 5—13.
4. Логунов О. В., Алексеев В. Г., Яковлев В. Н. // *Тер. арх.*— 1986.— № 4.— С. 117—120.
5. Лозовский В. А. // *Тер. арх.*— 1979.— № 2.— С. 27—28.
6. Минкаилов К.-М. О., Шихнебиев Д. А. // *Острые и хронические заболевания органов дыхания / Тез. докл. учред. конф. Всероссийского научного общества пульмонологов.*— Рязань, 1986.— С. 198—199.
7. Молотков В. Н., Сильвестров В. П., Соколов В. Н., Толяко И. В. // *Пульмонология.*— Киев, 1985.— С. 234—240.
8. Сильвестров В. П. *Клиника и лечение затяжной пневмонии.*— Л., 1986.
9. Сильвестров В. П., Федотов П. И. *Пневмония.*— М., 1987.
10. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. *Бронхиальная астма.*— Л., 1988.
11. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. / Под ред. Федосеева Г. Б.— Л., 1984.
12. *Хронические заболевания легких.* / Под ред. Кокосова А. Н.— Киев, 1986.
13. Benson M. H. // *Brit. J. Dis. Chest.*— 1975.— Vol. 69.— P. 227—239.
14. Cegla U. H. // *Atemwegs.— Lungenkr.*— 1984.— Bd. 10, N 11.— S. 584—586.
15. Orehek J., Charpin J. // *Amer. Rev. respr. Dis.*— 1980.— Vol. 121, N 2.— P. 297—305.

Поступила 16.03.91

REMOTE EFFECTS OF ACUTE PNEUMONIAS DEPENDING ON BRONCHIAL SENSITIVITY AND REACTIVITY

D. A. Shichnebiyev, K.-M. O. Minkhailov

Summari

Delayed results of acute pneumonias and their correlation with changes in the sensitivity and reactivity of bronchial cholinergic and beta-adrenergic receptors were studied in 106 patients with acute pneumonia, 43 of whom presented with changes in bronchial sensitivity and 12 — with changes in bronchial reactivity. Bronchial sensitivity and reactivity were assessed by inhalation challenge tests using acetylcholine and obsidan (propranolol).

The results of the study demonstrated that in the patients with acute pneumonia accompanied by changes in bronchial sensitivity, chronization of acute pneumonia occurred more often (in 16.2 % of cases) than in the patients with normal bronchomotor sensitivity (5.9 % of cases). The patients presenting with changes in the bronchial reactivity, were at a risk of pneumonia transforming into bronchial asthma and pre-asthmatic state.

© О. В. ЗАСЕЕВА, С. А. БУЛГАКОВ, 1991

УДК 615.234.036:616.248.07

О. В. Засеева, С. А. Булгаков

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА СУАЛЬБУТАМОЛА НА МОДЕЛИ БРОНХОСПАЗМА, ВЫЗВАННОГО ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

2 МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова

Лекарственная терапия на сегодняшний день остается наиболее эффективным и доступным

методом лечения бронхиальной астмы. Основными лекарствами, устраняющими бронхоспазм

и отек, являются бронхорасширяющие средства, глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, антагонисты кальция.

Среди бронхорасширяющих средств выделяют три группы препаратов: стимуляторы адренергических рецепторов (симпатомиметики); блокаторы ацетилхолина (холинолитики); ингибиторы фосфодиэстеразы, непосредственно действующие на гладкую мускулатуру бронхов.

Применение симпатомиметиков в лечении бронхиальной астмы насчитывает не одно десятилетие. Вначале это были такие препараты, как адреналин и эфедрин, которые не обладали высокой селективностью. Их применение сопровождалось большим количеством побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. После того, как в 1948 году Ahlgvist определил основополагающие принципы β -адренергического механизма действия, установив наличие двух типов адренергических рецепторов, в лечении бронхиальной астмы начался новый этап [1, 2, 3, 4]. Такие препараты, как изадрин, алупент, изоэтарин, в ингаляционной форме хорошо купировали приступы удушья, но эффект их действия был непродолжительным, а также не удавалось избежать отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Подразделение β -рецепторов на две группы — β_1 (кардиостимуляция) и β_2 (вазо- и бронходилатация) позволило синтезировать препараты, высокоселективные к β_2 -рецепторам бронхиального дерева.

Основные требования, предъявляемые к современным симпатомиметическим средствам, — их высокая эффективность и селективность. Побочное действие этих препаратов должно быть сведено к минимуму, длительность бронхорасширяющего эффекта должна быть наибольшей. К таким препаратам относятся широко известные средства сальбутамол, вентолин, тербуталин, беротек.

Применение дозированных аэрозолей в настоящее время считается наиболее оптимальным способом лечения бронхиальной обструкции. У большинства пациентов они, как правило, обеспечивают оптимальный терапевтический эффект при отсутствии побочного действия.

В нашей стране осуществлено воспроизводство препарата сальбутамол во Всесоюзном научно-исследовательском институте биологически-активных веществ (зав. лаб. С. Я. Скачилова). По своим характеристикам воспроизведенная субстанция отечественного сальбутамола не уступает требованиям зарубежных фармакопей, а по некоторым позициям (полное отсутствие солей тяжелых металлов и примесей бора) превосходит их. Совместно с финской фирмой «Ogion» создана новая лекарственная форма препарата сальбутамол в виде аэрозоля в стандартной дозировке 0,1 мг. В данном сообщении представляется информация об использовании новой лекарственной формы совместного производства в лечении бронхиальной астмы.

Одним из наиболее важных тестов по определению эффективности лекарственного препарата в предотвращении бронхоспазма является тест на выявление протективного действия изучаемого лекарственного вещества при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой.

Увеличение степени бронхиальной обструкции после физической нагрузки можно наблюдать почти у всех больных астмой, но у некоторых из них этот провоцирующий фактор становится доминирующим. Он получил название «астмы физического усилия» (АФУ).

Ответ на физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой имеет несколько фаз. Начальная и непродолжительная бронходилатация, начиная с конца 4-й минуты сменяется увеличением сопротивления в дыхательных путях, что подтверждается снижением индекса Тиффно более чем на 10%. Этот индекс продолжает прогрессивно снижаться даже после прекращения физической нагрузки. В последующие 20—40 минут сохраняются признаки незначительной бронхиальной обструкции.

При исследовании кривой поток — объем обнаружено, что изменения происходят на всех уровнях, часто наблюдается «воздушная ловушка» за счет дискинезии трахеи, а в тяжелых случаях — вплоть до развития экспираторного стеноза трахеи. Однако, как правило, эти изменения имеют функциональный характер и регрессируют при успешном лечении основного заболевания.

Как модель бронхиальной астмы АФУ широко применяется в качестве диагностического теста на эффективность изучаемого лекарственного препарата.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности нового отечественного препарата сальбутамол с препаратом вентолин фирмы «Glaxo» (Англия) и плацебо на модели бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Для исследования были отобраны 30 человек (14 мужчин и 16 женщин; средний возраст 35 лет). В группу вошли пациенты с наличием в анамнезе бронхоспазма на физическую нагрузку (без приступов астмы в состоянии покоя), а также лица, страдающие бронхиальной астмой и имеющие положительную реакцию на тест с физической нагрузкой.

Тест с физической нагрузкой считался положительным, если после выполнения физической нагрузки показатель объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) в течение 30 минут снижался не менее чем на 20% от исходных значений.

Учитывалась стабильность физического состояния пациентов не менее чем за 5 дней до включения в исследование, а также в течение всех дней испытаний (колебания показателя $ОФВ_1$ за эти дни не должны были превышать 10% от исходных значений 1-го дня).

Изменение показателя $ОФВ_1$ (л) во время теста с физической нагрузкой при сравнении салбутамола (СССР), вентолина (Англия) и плацебо ($M \pm m$)

| Время определения $ОФВ_1$ | Исходный тест | Испытываемый препарат, доза 0,1 мг | | |
|--|------------------|------------------------------------|------------------------|------------------|
| | | Салбутамола | Вентолин | Плацебо |
| До применения лекарственного препарата, до нагрузки | $2,425 \pm 0,12$ | $2,456 \pm 0,12$ | $2,440 \pm 0,11$ | $2,443 \pm 0,16$ |
| Через 40 мин после приема лекарства до физической нагрузки | — | $2,980 \pm 0,16$ | $2,986 \pm 0,17$ | $2,529 \pm 0,14$ |
| Через 1 минуту после нагрузки | $2,506 \pm 0,15$ | $2,997 \pm 0,16^*$ | $3,015 \pm 0,14^{**}$ | $2,536 \pm 0,13$ |
| Через 5 минут | $2,010 \pm 0,11$ | $2,828 \pm 0,13^{***}$ | $2,826 \pm 0,13^{***}$ | $2,040 \pm 0,18$ |
| Через 10 минут | $1,891 \pm 0,19$ | $2,687 \pm 0,14^{***}$ | $2,815 \pm 0,12^{***}$ | $1,965 \pm 0,17$ |
| Через 15 минут | $1,935 \pm 0,16$ | $2,718 \pm 0,11^{**}$ | $2,824 \pm 0,15^{**}$ | $2,033 \pm 0,13$ |
| Через 30 минут | $2,105 \pm 0,19$ | $2,767 \pm 0,12^*$ | $2,834 \pm 0,11^*$ | $2,100 \pm 0,14$ |

Примечание. Звездочка означает достоверность различия по сравнению с исходными данными; одна звездочка $p < 0,05$, две — $p < 0,02$, три — $< 0,01$.

В исследование не включались пациенты, нуждающиеся в постоянной терапии стероидными средствами, с тяжелой патологией сердечно-сосудистой (стенокардия, аритмия, артериальная гипертензия) и эндокринной систем.

Все исследования проводились в 8 часов утра, натощак. Препараты, обладающие бронхолитической активностью, отменялись за 12 часов до исследования; препараты пролонгированного действия — за 36 часов.

Каждый больной проходил исследование в течение 4 дней. Ранее тщательно собирался анамнез, оценивались показатели электрокардиограммы, исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД) для подтверждения возможности проведения у данного больного теста с физической нагрузкой. При отсутствии противопоказаний в 1-й день исследования проводился исходный тест с физической нагрузкой для подтверждения наличия бронхоспазма и его выраженности.

Со 2-го по 4-й день исследования испытания проводились по следующей программе: исходно исследовались показатели ФВД, затем пациент получал один из сравниваемых препаратов в дозировке 100 мкг; через 40 минут повторно проводилось измерение показателей ФВД, а затем сразу же проводился тест с физической нагрузкой. Сравнимые препараты — вентолин и салбутамола — давались в адекватной стандартной дозировке 0,1 мг в одной ингаляции.

Физическая нагрузка выполнялась на велоэргометре фирмы «Erich Jaeger» (ФРГ). Нагрузочный тест проводился ступенчато, начиная с 25 Вт, до того момента, пока больной не достигал субмаксимальных значений числа сердечных сокращений; на этом уровне нагрузка продолжалась не более 2 минут. В течение всего нагрузочного теста контролировались показатели артериального давления (АД) и пульса. На мониторе проводился контроль ЭКГ.

Протективный эффект изучаемых препаратов оценивался по изменениям показателей ФВД:

форсированной жизненной емкости легких, $ОФВ_1$, бронхиального сопротивления.

Показатели ФВД исследовались исходно. Затем больной получал один из исследуемых препаратов. Через 40 минут после получения препарата вновь повторялось определение ФВД. Далее проводился тест с физической нагрузкой. После теста с физической нагрузкой показатели ФВД исследовались через 1, 5, 10, 15 и 30 минут. Параллельно измерялись АД и пульс.

Путем активного расспроса пациентов выяснилось, как переносится физическая нагрузка исходно и после применения лекарственного средства, особенный акцент делался на наличии побочных эффектов (сердцебиение, головокружение, тремор) после применения препарата.

Исследования функции внешнего дыхания выполнялись на приборе фирмы «Erich Jaeger» (ФРГ). Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ по программе «STATGRUPH».

Среди обследуемых пациентов у одного мужчины после выполнения исходного теста с физической нагрузкой возник приступ, который не купировался ингаляционными симпатомиметиками. Для купирования приступа потребовалось внутривенное введение эуфиллина. Этот больной был исключен из дальнейших исследований и заменен другим пациентом. Из обследованных пациентов 23 хорошо перенесли тест с физической нагрузкой, не было необходимости в применении лекарственных средств для купирования возникшего бронхоспазма; 7 пациентов по окончании 30-минутного контроля показателей ФВД для купирования возникшего бронхоспазма использовали ингаляцию беротека.

После применения испытываемых лекарственных препаратов, за исключением плацебо, все больные отмечали значительное улучшение самочувствия, они гораздо легче переносили нагрузку и постнагрузочный период. Только трое пациентов прибегли к дополнительной ингаляции

беротека после 30-минутного контроля ФВД. При тесте с плацебо 6 пациентов нуждались в дополнительных ингаляциях беротека.

В таблице представлены данные по динамике ОФВ₁ (наиболее характерный критерий). Из таблицы хорошо видно, что после использования вентолина или сальбутамола нет столь резкого падения ОФВ₁ в посленагрузочный период. Гораздо раньше начинается период восстановления ОФВ₁ по сравнению с показателями исходного нагрузочного теста и с плацебо.

При анализе побочных действий препаратов выяснено, что 6 пациентов, которые ранее никогда не пользовались ингаляционными симпатомиметиками, отмечали легкий тремор после приема вентолина и сальбутамола, а один из них отмечал подобную реакцию на прием плацебо.

При оценке препаратов пациентами после проведения тестов по эффективности протективного действия 7 больных отдали предпочтение сальбутамолу, 8 — вентолину, 13 — сальбутамолу и вентолину и 2 — плацебо.

На основании полученных данных можно сделать выводы, что оба препарата обладают выраженным протективным эффектом, отечественный сальбутамол по своему действию не уступает зарубежному аналогу.

Наблюдения последних лет за действием медикаментозных средств при АФУ подтверждают большое значение системы: тучная клетка — медиаторы — бронхоконстрикция. Есть достоверные данные о том, что ингибиторы дегрануляции тучных клеток (интал, β-адренергические стимуляторы) оказывают тормозящее действие при АФУ. Весьма вероятно, что причина дегрануляции тучных клеток и высвобождения медиаторов бронхоспазма при АФУ — это сочетание физической нагрузки с потерей тепла и влаги слизистой воздухоносных путей [2, 5, 6]. Окончательный ответ о механизме развития бронхоспазма получить не удалось, возможные причины широко обсуждаются.

Каковы же механизмы столь высокой эффективности β-адренергических стимуляторов при АФУ? Возможны несколько способов воздействия препарата: бронходилатация, возникающая после применения препарата, компенсирует бронхо-

констрикцию от физической нагрузки; симпатомиметики усиливают бронходилатацию, развивающуюся в процессе физической нагрузки, что в свою очередь приводит к уменьшению бронхоконстрикции; β-адренергические агонисты ингибируют выброс медиаторов тучными клетками и предотвращают ее бронхоспазм [7—11].

Таким образом, можно считать, что новый воспроизведенный отечественный препарат сальбутамол эффективен у больных с бронхиальной астмой, хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов, а следовательно, может широко применяться в лечении больных, страдающих бронхообструктивной патологией легких, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершвин М. Э. Бронхиальная астма.— М., 1984.
2. Болезни органов дыхания: Руководство / Под ред. Н. П. Палеева.— Т. 3.— М., 1990.
3. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
4. Anderson S. D. // Allergy.— 1983.— Vol. 38.— P. 289—302.
5. Casali L., Rossi A., Manazza P. et al. // J. clin. Pharmacol. Ther.— 1988.— Vol. 26.— P. 93—97.
6. Feldman R. D. // Fed. Proc.— 1986.— Vol. 45.— P. 48—50.
7. Godfrey S., Konig P. // Thorax.— 1980.— Vol. 35.— P. 137—143.
8. Lee T. H., Assoute B. K., Kag A. B. // Lancet.— 1983.— Vol. 1.— P. 520—522.
9. Robuschi M., Vaghi A., Gambaro G. et al. // Curr. Ther. Res.— 1988.— Vol. 43.— P. 725—733.
10. Sly R. M. // 1984.— Vol. 73.— P. 680—685.
11. Svedmir N., Lofdaht C. G. Drug Therapy for Astma.— New York, 1987.— P. 177—211.

Поступила 29.12.90

A STUDY OF PROTECTIVE EFFECT OF SALBUTAMOL IN A MODEL OF BRONCHIAL SPASM INDUCED BY PHYSICAL EXERTION

O. V. Zaseeva, S. A., Bulgakov

Summary

Protective effect of a new domestic preparation Salbutamol was studied in a model of bronchial spasm induced by physical exertion; it was compared to a foreign analogue — Ventolin — as a standard drug, and placebo. A group of 30 patients suffering from bronchial asthma associated with asthmatic attacks after physical exertion had been selected for the trial. Analysis of the findings revealed that both compared drugs were markedly superior to placebo and not significantly different in terms of protective effect.