

УДК: 616.248-085

С. М. Москаленко

ГУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ

Клинико-функциональная эффективность тиотропия бромида в комплексном лечении тяжелой персистирующей бронхиальной астмы

Ключевые слова: тяжелая персистирующая бронхиальная астма, тиотропия бромид, ингаляционный кортикостероид, β_2 -агонист пролонгированного действия.

В настоящее время для достижения контроля бронхиальной астмы (БА) национальными и международными консенсусами рекомендуется применение комбинированных препаратов, в состав которых входят ингаляционные глюокортикоиды (ГКС) и β_2 -агонисты пролонгированного действия [5, 10, 12, 19, 20]. Так, в ряде международных исследований была показана высокая эффективность такого сочетания препаратов в достижении контроля БА, уменьшении частоты и тяжести обострений [3, 10–12, 15, 19].

Однако существует категория больных, у которых, несмотря на адекватную противовоспалительную терапию, сохраняются клинические, функциональные и лабораторные признаки астмы. Это пациенты с тяжелой персистирующей БА (согласно приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128), на которую приходится около 5–10 % всех случаев заболевания, приводящей к существенному нарушению качества жизни больных, инвалидизации и значительным экономическим затратам на лечение [3, 5, 9, 11, 18, 21].

Характерные признаки тяжелой БА: постоянное наличие дневных симптомов, частые обострения, частые ночные симптомы, ограничения физической активности, ОФВ₁ или ПОС_{вых} < 60 % от должных величин, суточные колебания ПОС_{вых} или ОФВ₁ > 30 %, увеличение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия (более 8 ингаляций на протяжении суток), количества курсов приема пероральных ГКС (более 2–3 раз в год), а также частые обращения за скорой помощью [11, 15].

В функциональном плане признаками тяжелой БА являются отсутствие полной обратимости и в разной мере фиксированная бронхообструкция, ускоренное

падение ОФВ₁, увеличение спонтанной или индуцированной гиперреактивности бронхов, суточная вариабельность ОФВ₁, снижение ответа на β_2 -агонисты [9, 13, 14, 16, 17, 22]. Это связано с тем, что у пациентов с тяжелой БА в результате продолжительного течения заболевания со временем развиваются органические изменения в стенке бронхов, присоединяется необратимая обструкция, усиливается влияние парасимпатической вегетативной нервной системы [15–18, 22]. У этих больных также наблюдается падение эластичной отдачи легких, что проявляется коллапсом мелких бронхов и ведет к увеличению сопротивления дыхательных путей, развитию легочной гиперинфляции, усилинию одышки и снижению толерантности к физической нагрузке [14, 15, 21, 22].

В индуцированной мокроте этой группы пациентов повышается содержание как эозинофилов, так и нейтрофилов, т.е. происходят патофизиологические изменения, характерные больше для хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) [1, 9, 13, 14, 17, 18]. В связи с этим патогенетически обоснованным может быть добавление лечебных схем, применяемых при ХОЗЛ, в частности плановой терапии холинолитиками [15–18, 22].

Холинолитики блокируют мускариновые рецепторы гладких мышц трахеобронхиального дерева, предупреждают и угнетают стимулированную повышенным тонусом *n. vagus* эндогенную бронхообструкцию, блокируют рефлекторный бронхоспазм, связанный с действием курения, промышленных и бытовых триггеров, уменьшают секрецию желез слизистой оболочки бронхов [4, 7, 8, 11, 20].

Представленная данными доказательной медицины эффективность применения тиотропия бромида в лечении ХОЗЛ подтолкнула авторов применить этот препарат в комплексе базисной терапии больных с тяжелой БА, изучить его дополнительный бронхолитический и противовоспалительный эффекты.

Цель исследования: изучить клинико-функциональную эффективность комплексной терапии больных с тяжелой персистирующей БА с применением комбинированного препарата (сальметерол/флутиказона пропионат) и тиотропия бромида.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 30 больных с тяжелой БА вне обострения в возрасте 37–75 лет (мужчин – 12, женщин – 18) с ОФВ₁ < 60 % от должных и положительным тестом на обратимость бронхобструкции, которые находились на амбулаторном лечении в ГУ «Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины».

Группу I составили 7 мужчин и 8 женщин, средний возраст – (56,3 ± 2,6) года; средняя продолжительность заболевания – (15,9 ± 1,4) года; стаж курения – (13,7 ± 1,9) пачко/лет, большинство отказались от курения сразу после начала заболевания; средний показатель FEV₁ составил (43,6 ± 2,8) % от должных.

Группу II составили 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст – (55,7 ± 2,4) года; средняя продолжительность заболевания – (15,6 ± 1,5) года; стаж курения – (12,8 ± 1,8) пачко/лет; средний показатель FEV₁ – (48,1 ± 2,8) % от должных.

После 2 недельного периода вымывания (флутиказона пропионатом 125 мкг – по 2 ингаляции (250 мкг) 2 раза в сутки, β₂-агонист короткого действия сальбутамол – по требованию) больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для дальнейшего курса лечения на протяжении 2 месяцев.

Исследовали динамику клинических симптомов заболевания (астма-счет, потребность в β₂-агонистах

короткого действия по дневнику самонаблюдения); показатели функции внешнего дыхания (спирометрия с анализом кривой «поток–объем» форсированного выдоха и общая плеизомография тела на аппарате «MasterLab», «Erich Jaeger», сила дыхательных мышц («MasterScope», «Erich Jaeger»); показания ПОС_{выд} утром и в конце дня.

Было установлено, что включение тиотропия бромида в комплексную противовоспалительную терапию больных с тяжелой персистирующей БА с применением комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионат на протяжении 2 месяцев оказалось более эффективной схемой в сравнении с монотерапией сальметерол/флутиказона пропионатом. Так, согласно анализу дневников самонаблюдения у пациентов I группы достоверно ($p < 0,01$) относительно исходных данных уменьшились: количество ночных симптомов – с (1,99 ± 0,06) до (0,82 ± 0,06); утренняя скованность грудной клетки – с (1,63 ± 0,07) до (0,73 ± 0,05); количество дневных симптомов – с (2,35 ± 0,06) до (1,19 ± 0,06); кашель – с (1,86 ± 0,05) до (1,01 ± 0,08); средний счет одышки – с (3,3 ± 0,3) до (1,5 ± 0,3). Достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась потребность в бронхолитиках короткого действия – с (3,9 ± 0,6) в начале до (1,5 ± 0,2) раз после курса лечения (рис. 1).

Во II группе больных в ходе лечения достоверно ($p < 0,01$) уменьшились: ночные симптомы – с (1,91 ± 0,13) до (1,46 ± 0,11); дневные симптомы – с (1,91 ± 0,11) до (1,39 ± 0,10); средний счет одышки – с (1,8 ± 0,2) до (1,2 ± 0,2). Другие показатели – утренняя скованность грудной клетки, кашель на протяжении дня, а также количество ингаляций β₂-агонистов – имели лишь тенденцию к уменьшению. Динамика клинических показателей у больных обеих групп по данным дневника самонаблюдения представлена на рисунке 2.

У пациентов I группы, в комплексной терапии которых применялся тиотропия бромид, наблюдалось более выраженное уменьшение признаков гипервздутия

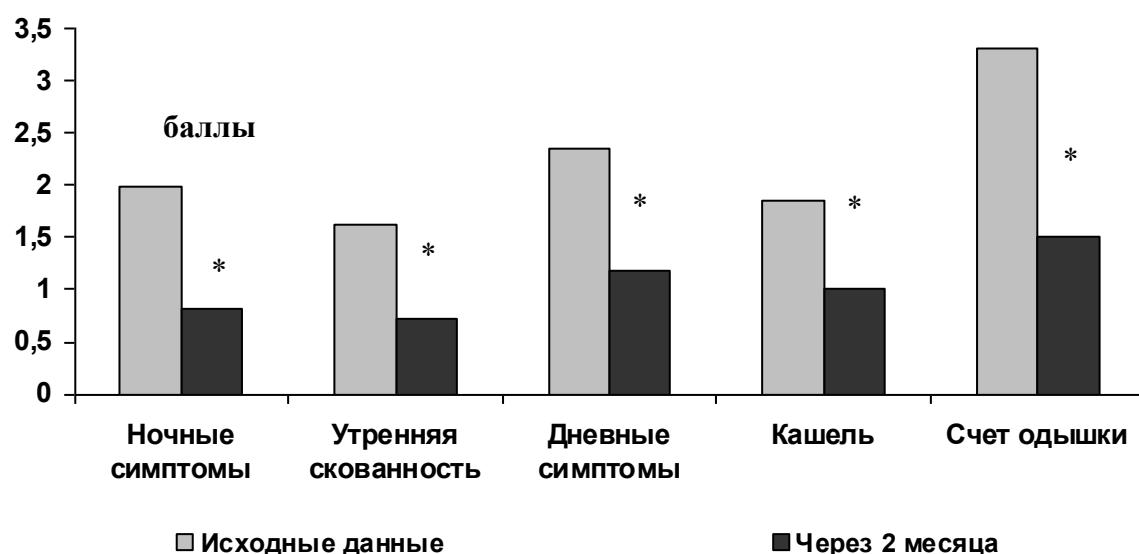


Рис. 1. Динамика клинических симптомов БА на фоне лечения с использованием сальметерол/флутиказона пропионата и тиотропия бромида (* – $p < 0,01$ относительно исходных данных)

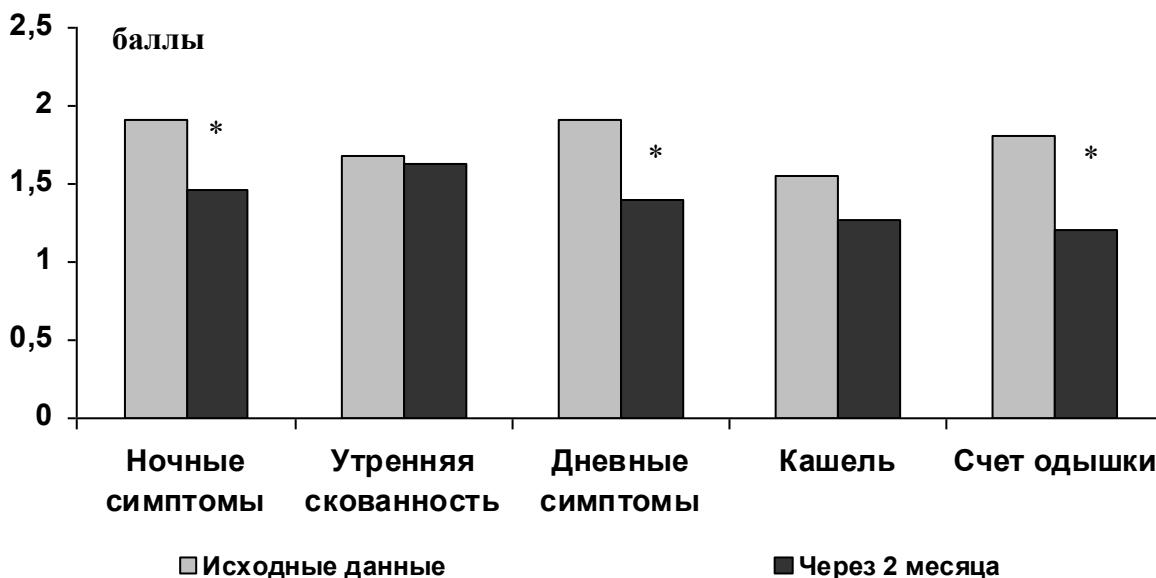


Рис. 2. Динамика клинических симптомов БА на фоне лечения с использованием сальметерол/флютиказона пропионата (* – $p < 0,01$ относительно исходных данных)

легких, улучшение структуры общей емкости легких: уменьшились показатели внутригрудного газового объема, остаточного объема легких, наблюдалась тенденция к снижению бронхиального сопротивления.

Анализ полученных данных показал статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение емкости вдоха (IC), в конце лечения оно составило 44,2 % в сравнении с изменениями в группе II.

Подобная положительная динамика отмечалась также среди показателей бронхиальной проходимости. Так, FEV₁ уже по окончании 1-го месяца лечения достоверно ($p < 0,05$) увеличился по сравнению с исходом с $(42,4 \pm 4,1)$ до $(52,1 \pm 3,7)$ % и в большей степени

по окончании курса лечения – до $(59,3 \pm 4,8)$ %. Статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к исходным показателям увеличились: FEF₅₀ – с $(22,2 \pm 3,2)$ до $(33,7 \pm 4,0)$ % через 1 месяц лечения и до $(37,5 \pm 5,4)$ % в конце исследуемого курса лечения; FEF₂₅ – с $(21,5 \pm 2,0)$ до $(33,2 \pm 3,8)$ % ($p < 0,05$) через 1 месяц и до $(36,2 \pm 4,1)$ % ($p < 0,05$) по окончании исследования; бронхиальная проходимость на уровне 75–85 % ФЖЕЛ до конца первого месяца лечения увеличилась на 60 %, а по окончании исследуемого курса – практически вдвое (рис. 3).

Соотношение FEV₁/FVC также изменилось ($p < 0,05$) через 2 месяца лечения с $(59,0 \pm 1,1)$ до $(77,2 \pm 1,4)$ %.

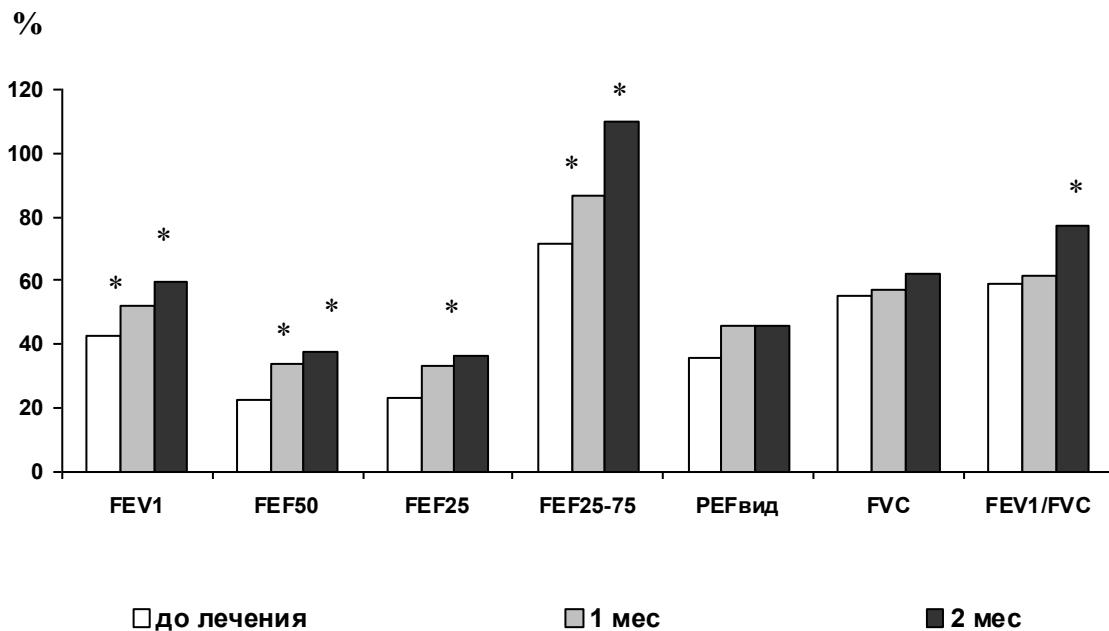


Рис. 3 Влияние сальметерол/флютиказона пропионата и тиотропия бромида на показатели бронхиальной проходимости у исследуемых больных (* – $p < 0,01$ относительно исходных данных)

У больных II группы наблюдалась незначительная и статистически незначимая динамика основных показателей бодиплетизографии и спирометрии. Так, общее бронхиальное сопротивление, общая емкость легких, жизненная емкость оставались практически на исходном уровне, незначительно уменьшился остаточный объем легких, увеличились ОФВ₁, показатели проходимости на уровне средних и мелких бронхов.

Включение тиотропия бромида в комплекс базисной терапии пациентов I группы с тяжелой БА снизило утомляемость дыхательных мышц, что проявлялось в улучшении показателей силы дыхательных мышц: достоверно ($p < 0,05$) возросли РI_{max} и РE_{max} – соответственно с $(37,9 \pm 2,0)$ % в начале лечения до $(50,1 \pm 4,0)$ % в конце курса лечения ($p < 0,05$) и с $(45,0 \pm 3,0)$ до $(60,8 \pm 5,4)$ %. Другие показатели также имели положительную динамику, но статистически незначимую.

На фоне лечения у больных II группы наблюдалась тенденция к увеличению РI_{max} и РE_{max}, что свидетельствовало об уменьшении гиперинфляции и уменьшении слабости дыхательных мышц.

Полученные данные свидетельствуют, что использование тиотропия бромида в комплексной противовоспалительной терапии больных с тяжелой персистирующей БА с применением комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионата на протяжении 2 месяцев лечения оказалось более эффективной схемой в сравнении с монотерапией сальметерол/флутиказона пропионатом.

Выводы

Таким образом, применение тиотропия бромида в комбинации с ингаляционными ГКС и пролонгированным β_2 -агонистом является новой, патогенетически оправданной, эффективной схемой лечения больных с тяжелой БА, которая дает возможность значительно улучшить качество жизни и установить адекватный контроль за ходом заболевания, не вызывает увеличения отрицательных проявлений терапии и может быть рекомендована к применению в клинической практике.

Література

- Ільїнська, І. Ф. Визначення поглинальної здатності фагоцитуючих клітин індукованого харкотиніні у хворих з бронхо-легеневими захворюваннями для здійснення їх моніторингу та оцінки ефективності лікування [Текст] / І. Ф. Ільїнська, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 4. – С. 26–30.
- Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
- Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”». – К., 2007. – 146 с.
- Перцева, Т. О. Досвід застосування сприви (тиотропію броміду) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О. В. Мироненко // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3. – С. 32–34.
- Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма - одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 13–15.

- Фещенко, Ю. И. Основные принципы лечения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 22–25.

- Фещенко, Ю. И. Сучасний підхід до фармакотерапії бронхіальної астми [Текст] / Ю. И. Фещенко // Мистецтво лікування. – 2003. – № 4. – С. 6–12.

- Фещенко, Ю. И. Основи інгаляційної терапії при хронічному обструктивному захворюванні легень та бронхіальній астмі: Посібник для лікарів [Текст] / Ю. И. Фещенко, Т. О. Перцева, Л. И. Конопкіна. – К. : Книга, 2005. – 86 с.

- Фещенко, Ю. И. Схожість та відмінність бронхіальної астми та ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. О. Яшина // Нова медицина. – 2006. – № 1. – С. 20–22.

- Яшина, Л. А. Достижение контроля бронхиальной астмы – современная стратегия ведения заболевания [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – 10 с.

- Яшина, Л. А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапиерезистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 71–76.

- Яшина, Л. А. Астма-контроль [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 13–18.

- Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [Text] / Benayoun L. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1360–1368.

- Barnes, P. J. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma [Text] / P. J. Barnes, D. Robinson, K. F. Chung // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 122–128.

- Barnes, P. J. Introduction: how can we improve asthma management? [Text] / P. J. Barnes // Current medical research and opinion. – 2005. – Vol. 21, Suppl. 4. – P. 1–3.

- Beckett, P. A. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? [Text] / P. A. Beckett, P. H. Howarth // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 163–174.

- Benayoun, L. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [Text] / L. Benayoun, A. Druilhe, M. Dombret // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1368.

- Bell, E. H. Severe asthma [Text] / E. H. Bell // Breathe. – 2006. – Vol. 3. – P. 129–138.

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. – 2007. – 96 p.

- The Global initiative for asthma (GINA) 2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2013.pdf.

- Wenzel, S. Severe asthma in adults [Text] / S. Wenzel // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 177. – P. 149–160.

- Wenzel, S. Mechanisms of severe asthma [Text] / S. Wenzel // Clinical Experimental Allergy. – 2003. – Vol. 33. – P. 1622–1628.

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТИОТРОПІЮ БРОМІДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТЯЖКОЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

С. М. Москаленко

Резюме. На сьогоднішній день, незважаючи на проведення терапії хворим на тяжку персистуючу бронхіальну астму (БА), рекомендованої національними та міжнародними узгодженнями, не вдається досягти контролюваного перебігу захворювання у певної частині хворих. Проведено вивчення ефективності лікування із застосуванням пролонгованого холінолітика тиотропію броміду в комплексному лікуванні хворих на тяжку БА. Показано, що додавання тиотропіуму броміду зумовлює позитивні зміни клінічних симптомів, покращення функції зовнішнього дихання, зменшення гіперинфляції та ознак запального процесу. Запропоновано спосіб лікування із додаванням тиотропію броміду до середніх доз

інгаляційних кортикостероїдів в комбінації з пролонгованим β_2 -агоністом у комплексній базисній терапії хворих на тяжку БА.

Ключові слова: тяжка перsistуюча бронхіальна астма, міотропію бромід, інгаляційний кортикостероїд, β_2 -агоніст пролонгованої дії.

Науково-практичний журнал «Астма і алергія», 2013, № 4

С. М. Москаленко

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,

03680, Україна, Київ, вул. Амосова, 10

тел./факс: 380(44)275-62-42

e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

even with the standart therapy, recommended by national and international guidelines. The dissertation is dedicated to the study of effectiveness of use of prolonged cholynolytic tiotropium bromidum in complex basic therapy in severe asthma patients. It was shown, that addition of tiotropium bromidum leads to the positive changes in clinical symptoms, improvement in indices of function, decrease of hyperinflation and signs of inflammation. Suggested new method of treatment with addition of tiotropium bromidum to the medium doses of inhalative steroides combined with prolonged β_2 -agonis in complex basic therapy in severe asthma patients.

Key words: severe persistent bronchila asthma, tiotropium bromidum, inhalative corticosteroid, prolonged β_2 -agonist.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 4.

S. M. Moskalenko

SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after

F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,

03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10

tel./fax: 380(44)275-62-42

e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

CLINICAL-FUNCTIONAL EFFICIENCY OF TIOTROPIUM BROMIDI ON COMPLEX TREATMENT OF SEVERE PERSISTENT ASTHMA

S. M. Moskalenko

Summary. Although the majority of asthma patients can obtain the acceptable level of control some severe asthma patients will not do so