

А.В. Будневский, О.В. Лукашов, С.А. Кожевникова
РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В АМБУЛАТОРНОЙ
ПРАКТИКЕ

*Каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО
ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздравоохранения России*

Резюме. В сравнительное рандомизированное перекрестное исследование по изучению эффективности и безопасности салбутамола (Саламол ЭКО Легкое дыхание) и фенотерола были включены 60 больных ХОБЛ. Было показано, что короткодействующие β_2 -агонисты фенотерол и салбутамола эффективно контролируют клинические симптомы со стороны органов дыхания и ОФВ₁ у больных на ранних стадиях ХОБЛ. Использование при ХОБЛ салбутамола характеризуется достоверно более низким числом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом бронхолитика. Больные ХОБЛ допускают меньшее число ошибок при использовании Саламола Эко Легкое Дыхание по сравнению с обычным дозированным аэрозольным ингалятором, что позволяет рекомендовать его в качестве эффективного и безопасного средства бронхолитической терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, салбутамола, фенотерол

Актуальность. В настоящее время показано, что ни одно из лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни. Основными препаратами для лечения ХОБЛ являются бронхолитики, применяемые по потребности или на регулярной основе, для предупреждения или уменьшения симптомов и обострений, среди которых важное место занимают бета-2-агонисты, обладающие выраженной бронхоспазмолитической активностью [1].

Одной из проблем применения короткодействующих бета-2-агонистов (КДБА) является высокая частота ошибок в технике ингаляций, которые значительно уменьшают доставку препарата в дистальные отделы дыхательных путей, что оказывает влияние на скорость наступления, продолжительность и выраженность бронхолитического эффекта. Основной проблемой при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) является сложность синхронизации вдоха и нажатия на баллончик, что приводит к снижению эффективности и безопасности бронхолитической терапии.

Для решения этой проблемы были созданы особые формы ингаляционных устройств – ДАИ, активируемые вдохом (ингалятор «Лёгкое Дыхание»), например, Саламол Эко Легкое Дыхание (СЭЛД), действующим веществом которого является короткодействующий бета-2-агонист салбутамола. В настоящее время в России известны результаты лишь единичных исследований, посвященных оценке результатов применения Саламола Эко Легкое Дыхание при бронхиальной астме и ХОБЛ.

Цель исследования – изучение эффективности, и безопасности и удобства применения короткодействующих бета-2-агонистов (КДБА) в различных формах доставки

(обычные ДАИ и ингаляторы «Лёгкое Дыхание», активируемые вдохом) в режиме «по требованию» и при проведении бронходилатационной пробы у больных ХОБЛ.

Материалы и метод исследования. В сравнительное рандомизированное перекрестное исследование, которое проводилось в двух параллельно набираемых группах, были включены 60 больных ХОБЛ. Пациенты были распределены поровну методом случайных чисел на 2 группы по 30 человек в каждой. Диагноз хронической обструктивной болезни легких устанавливали на основании жалоб (на кашель, продукцию мокроты, одышку), анамнестических данных о воздействии факторов риска, инструментальных данных (измерения ограничения скорости воздушного потока (спирометрия) – отношение ОФВ₁/ЖЕЛ<70%; постбронходилатационное значение ОФВ₁ более 50% от должного) [1].

В исследование включали пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, установленной не ранее чем за 6 мес. до включения в исследование, в возрасте старше 18 лет, использующих бронхолитики в форме ДАИ (беротек Н, вентолин, сальбутамол, атровент Н).

Критерии исключения из исследования: дыхательная недостаточность III ст, гипоксемия, гиперкапния, наличие ХСН II стадии и выше, наличие бронхиальной астмы, атопии, обострения ХОБЛ, требующего госпитализации в стационар, в течение последнего месяца до включения в исследование, наличие тяжелых обострений ХОБЛ в течение последнего года, потребовавших лечения в отделениях/палатах интенсивной терапии, наличие тяжелых, неконтролируемых и/или инкурабельных сопутствующих заболеваний и их осложнений, необходимость регулярного приема комбинированных бронхолитических препаратов (ингаляционных бет-2-агонистов и М-холинолитиков), прием пролонгированных ингаляционных бета-2-агонистов, пролонгированных ингаляционных М-холинолитиков, пролонгированных ингаляционных бета-2-агонистов с ИГКС, пероральных бета-2-агонистов длительного действия, прием парентеральных и пероральных метилксантинов (эуфиллин, теофиллины замедленного высвобождения), постоянный прием системных кортикостероидов на протяжении последнего мес., постоянный прием ингаляционных препаратов с помощью небулайзера, прием бета-2-блокаторов, возраст младше 18 лет, беременность/лактация, наличие лекарственной и/или алкогольной зависимости, непереносимости любого компонента исследуемых лекарственных препаратов.

На первом визите (M0) пациенты подписывали информированное согласие, врачом проводилось клиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой (400 мкг сальбутамола/фенотерола) исходно, через 15 мин., через 30 мин. после ингаляции бронхолитика, осуществлялась коррекция лечения в соответствии с критериями включения/исключения. В течение следующих 4-х нед. назначались, по усмотрению специалиста, М-холинолитик короткой продолжительности

действия (ипратропиума бромид), короткодействующие β_2 -агонисты в режиме «по требованию» или на регулярной основе в зависимости от степени тяжести заболевания.

На визите М 1 (через 1 мес. от включения больного в исследование) пациентам, входившим в первую группу, назначали терапию сальбутамолом (Саламол Эко Легкое Дыхание), пациентам второй группы – фенотеролом (Беротек Н) согласно национальным и международным рекомендациям. Помимо вышеперечисленных методов обследования записывалась ЭКГ, проводилась оценка одышки с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), обучение больного технике ингаляции.

Затем, на визите М2, наряду с клинико-инструментальным обследованием, происходила замена КДБА в первой группе на фенотерол, а во второй – на сальбутамол, проводилась оценка правильности техники ингаляции, мониторинг побочных эффектов терапии. На визите М3 оценивалась динамика клинических и инструментальных параметров, техника ингаляции, нежелательные явления, осуществлялся анализ предпочтений в выборе КДБА врачом и пациентом.

Нежелательные явления от приема препарата регистрировались в специальной карте, где указывалась дата возникновения, выраженность, связь с приемом исследуемого препарата.

Пациенты досрочно исключались из исследования в случае ошибочного включения в наблюдение; желания пациента выйти из исследования; не соблюдения рекомендаций врача в отношении исследуемого препарата; проявления серьезных нежелательных явлений, требующих отмены назначенной терапии; серьезного ухудшения состояния пациента, требующего назначения терапии, не предусмотренной дизайном исследования. Всего закончили исследование 26 больных в первой и 24 пациента во второй группах.

Техника ингаляции анализировалась врачом по правильности выполнения этапов использования обычного ДАИ и СЭЛД. Необходимо было оценить правильность выполнения всех этапов техники ингаляции в баллах и суммировать итоговое количество. Правильно выполненный этап — 0 баллов; неправильно выполненный этап — 1 балл.

Быстрота наступления бронхолитического эффекта оценивалась в баллах баллы (0 – до 5 мин, 1 – более 5 мин). Продолжительность бронхолитического эффекта баллы (более 4 часов/до 4 часов)

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Проверка гипотез о различиях между группами проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев в зависимости от типа распределения в рядах. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости $<0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Общая клинико-инструментальная характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из табл. 1, пациенты первой и второй групп были репрезентативны по анализируемым параметрам. В первой группе

окончили исследование 19 мужчин и 7 женщин (средний возраст $51,2 \pm 1,1$ лет), во второй 16 мужчин и 8 женщин (средний возраст $51,0 \pm 1,3$ лет).

Таблица 1

Общая характеристика больных ХОБЛ первой и второй групп

Показатели	Первая группа, n=26	Вторая группа, n=24
Средний возраст, лет	$51,2 \pm 1,1$	$51,0 \pm 1,3$
Мужчины/женщины	19/7	16/8
ХОБЛ I стадии	9	7
ХОБЛ II стадии	17	17
Длительность заболевания, лет	$3,8 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,3$
Длительность бронхолитической терапии	$3,1 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$
Суточная потребность в КДБА	$3,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,5$
Частота обострений	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$
ОФВ ₁ , %	$68,5 \pm 2,6$	$68,8 \pm 1,4$
ЧДД	$17,5 \pm 0,3$	$17,2 \pm 0,2$
САД, мм рт.ст.	$127,6 \pm 2,3$	$126,0 \pm 2,5$
ДАД, мм рт.ст.	$80,0 \pm 1,2$	$79,8 \pm 1,2$
ЧСС, уд./мин.	$73,8 \pm 1,8$	$72,1 \pm 2,0$

Примечание: Под длительностью заболевания понимали временной период с момента установления диагноза ХОБЛ.

Причинами выхода из исследования были в первой группе: нежелание пациента продолжать исследование (n=3), серьезное ухудшение состояния пациента, потребовавшее назначения терапии, не входившей в дизайн исследования (n=1), во второй группе – нежелание пациента продолжать исследование (n=4), несоблюдение рекомендаций лечащего врача (n=2).

До включения в исследование большинство больных первой и второй групп получало β_2 -агонисты короткого действия и антихолинергические препараты 18 (36,0%) и 16 человек (32,0%) соответственно, реже – комбинированный препарат беродуал Н – 10 (20,0%) и еще реже – теофиллины 6 (12,0%) пациентов. Средняя продолжительность бронхолитической терапии составила $3,1 \pm 0,4$ и $3,3 \pm 0,4$ года, а суточная потребность в КДБА – $3,9 \pm 0,4$ и $3,6 \pm 0,5$ вдоха в сутки соответственно.

Анализ динамики клинического состояния пациентов в контрольные точки исследования М1, М2 и М3 не выявил достоверных различий по основным показателям клинического течения ХОБЛ в группах в зависимости от используемого КДБА, за исключением самооценки больными одышки во второй группе. Использование у этих пациентов последовательно Беротека Н и СЭЛД привело к достоверному снижению выраженности одышки с $3,5 \pm 0,3$ см в контрольную точку М1 до $2,9 \pm 0,2$ см и $2,5 \pm 0,2$ см в контрольные точки М2 и М3 соответственно. Отсутствие значимой динамики

клинических показателей ХОБЛ за исключением одышки связано с относительно стабильным течением заболевания на момент исследования.

У больных, получавших терапию Беротеком Н в течение 1 мес. наблюдения отмечалась достоверно более высокая частота сердечных сокращений, которая составила в первой группе $78,6 \pm 1,5$ уд./мин, во второй – $83,0 \pm 1,5$ уд./мин. Достоверные различия между первой и второй группами по ЧСС в точке М3 связаны с исходно более высокой ЧСС во второй группе.

Оценивая динамику ОФВ₁ при проведении бронхолитической пробы у больных ХОБЛ выявили достоверное повышение ОФВ₁ во второй группе через 30 мин. после ингаляции бронхолитика в точках М1 и М2 ($p < 0,05$) (табл. 2). В остальных случаях увеличение ОФВ₁ не было достоверным.

Оценивая правильность техники использования обычного ДАИ и СЭЛД, выявили достоверно более высокий балл в обеих группах больных на этапе использования СЭЛД. Учитывая, что предельное теоретическое распределение баллов было от 0 до 9, мы получили следующие средние значения показателя правильности использования ингалятора: В первой группе при применении СЭЛД средний балл составил $8,4 \pm 0,2$; при использовании Беротека Н – $6,8 \pm 0,4$ ($p < 0,0005$); во второй группе – $7,9 \pm 0,2$ и $6,3 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,0005$).

Таблица 2

Динамика ОФВ₁ у больных ХОБЛ в процессе динамического наблюдения

Показатели	М1		М2		М3	
	Первая группа, n=26	Вторая группа, n=24	Первая группа, n=26	Вторая группа, n=24	Первая группа, n=26	Вторая группа, n=24
ОФВ ₁ до пробы	$68,5 \pm 2,6$	$69,8 \pm 2,4$	$68,8 \pm 2,5$	$68,3 \pm 2,0$	$69,2 \pm 2,4$	$69,2 \pm 2,1$
ОФВ ₁ через 15 мин	$73,7 \pm 2,6$	$74,9 \pm 2,3$	$71,9 \pm 2,3$	$74,2 \pm 2,4$	$73,5 \pm 2,1$	$72,4 \pm 2,3$
ОФВ ₁ через 30 мин	$74,5 \pm 2,5$	$76,3 \pm 2,2^*$	$72,6 \pm 2,1$	$75,6 \pm 2,2^*$	$74,2 \pm 2,2$	$74,4 \pm 2,2$

* - $p < 0,05$ – различия достоверны внутри группы

Аналогичная закономерность установлена и в отношении мнения больных об удобстве СЭЛД и обычного ДАИ. В первой и второй группах достоверно больше больных высказались о легком использовании СЭЛД, чем ДАИ ($\chi^2=13,39$; $p=0,0012$). Пациенты, страдающие ХОБЛ, оценивали эффективность ингаляторов несколько ниже, чем специалисты.

Сравнивая полученные нами результаты с данными Всероссийской программы «Свобода», в которой принимали участие в основном больные бронхиальной астмой (больных ХОБЛ было 28,3%), необходимо отметить более низкий процент высоких оценок больными ингаляторов (отличная и хорошая), что связано с меньшей вариабельностью клинической симптоматики ХОБЛ на ранних стадиях и менее

выраженным субъективным восприятием одышки и других симптомов бронхиальной обструкции, чем у больных бронхиальной астмой, которые преобладали в исследовании «Свобода».

Анализируя нежелательные явления, возникшие при терапии КДБА, необходимо отметить преобладание, в первую очередь, умеренный характер тахикардии, транзиторного повышения АД, тремора и головной боли. При приеме фенотерола они регистрировались у 10 (38,5%) пациентов первой и 12 (50,0%) второй группы, при использовании салбутамола – у 3 (11,5%) и 4 (16,7%) больных соответственно ($\chi^2=4,37$; $p=0,0365$; $\chi^2=4,99$; $p=0,0255$).

Особый интерес вызывает вопрос о способности β_2 -агонистов усугублять патологические изменения в деятельности сердца и сосудов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Известно, что β_1 - и β_2 -адренорецепторы представлены в сердце в соотношении 3:1, а β_2 -агонисты обладают высокой избирательностью действия, что обуславливает незначительную способность этих лекарственных средств вызывать тахикардию, требует особой осторожности при назначении больным гипертиреозом, пациентам с артериальной гипертензией, аритмией, а также при удлинении интервала Q-T на ЭКГ [2]. Вместе с тем β_2 -агонисты могут стимулировать пресинаптические β_2 -адренорецепторы, что сопровождается усилением высвобождения норадреналина и последующего его взаимодействия с β_1 -адренорецепторами, локализованными в сердце [3], что приводит к изменениям силы и ЧСС, автоматизма и проводимости, возможность возникновения которых возрастает в условиях гипокалиемии. В пользу указанного предположения свидетельствуют данные метаанализа результатов 185 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (КИ) эффективности и безопасности применения ряда β_2 -агонистов у больных ХОБЛ [4]. Непродолжительное (2–5 ингаляционных введений) применение β_2 -агонистов приводит к статистически значимому увеличению ЧСС и снижению концентрации K^+ в крови, особенно у больных пожилого возраста. Удлинение (от нескольких дней до 1 года) срока их применения обуславливает возрастание риска возникновения таких нарушений деятельности сердца, как синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, способствующие формированию кардиомиопатии и возникновению сердечной недостаточности. Несомненно, что гипокалиемия вносит свой вклад в развитие указанных явлений.

В Новой Зеландии в 1980-е гг. удалось доказать связь между приемом фенотерола и повышением смертности от БА, поскольку было установлено, что этот препарат чаще назначался в случаях фатальной БА, по сравнению с хорошо контролируемым заболеванием. Эта связь была косвенно подтверждена и снижением смертности, совпавшей с отменой широкого приема фенотерола (при общем увеличении продаж других β_2 -агонистов) и внедрением терапии ИГКС как базисной терапии. В этом плане показательны результаты эпидемиологического исследования в Канаде (Saskatchewan),

целью которого являлось изучение возможной связи между частотой летальных исходов и назначаемыми лекарственными средствами [5]. В частности, было показано, что увеличение частоты летальных исходов ассоциируется с высокодозной терапией любым из доступных ингаляционных β_2 -агонистов. Риск фатального исхода был наибольшим при применении фенотерола, однако при упорядоченном сравнении с эквивалентными дозами сальбутамола показатели смертности достоверно не отличались. Подобных данных в отношении короткодействующих β_2 -агонистов при ХОБЛ в настоящее время не имеется.

Таким образом, одним из важных моментов в применении ингаляционных бронхолитиков при ХОБЛ, на которые указывают эксперты рабочей группы GOLD, является эффективная доставка лекарственного вещества и техника ингаляции [1]. Известно, что больные ХОБЛ имеют проблемы с координацией маневра, и им бывает тяжелее использовать обычный ДАИ, чем более молодым пациентам. Эксперты GOLD рекомендуют проверять технику ингаляции при каждом осмотре пациента, что не всегда возможно из-за дефицита времени у врача первичного звена здравоохранения. В то же время, побочные эффекты от приема не только бронхолитиков, но и других лекарственных средств в старших возрастных группах встречаются достоверно чаще. У лиц пожилого возраста их количество возрастает в 7 раз, при этом наибольшую опасность представляют побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Для решения этой проблемы может быть актуальным использование в качестве эффективного и безопасного средства бронхолитической терапии Саламола Эко Легкое Дыхание.

В результате проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Короткодействующие β_2 -агонисты фенотерол и сальбутамол эффективно контролируют клинические симптомы со стороны органов дыхания и ОФВ₁ у больных на ранних стадиях ХОБЛ.

2. Использование при ХОБЛ КДБА Саламола Эко Легкое Дыхание характеризуется достоверно более низким числом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом бронхолитика.

3. Больные ХОБЛ допускают меньшее число ошибок при использовании Саламола Эко Легкое Дыхание по сравнению с обычным ДАИ, что позволяет рекомендовать его в качестве эффективного и безопасного средства бронхолитической терапии.

Литература.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, April 2001 (revised 2008). Accessed at <http://www.goldcopd.org>.

2. Broadley K.J. β -adrenoceptor responses of the airways: for better or worse? // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 533, № 1–3. – P. 15–27.

3. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's Pharmacology, 2007.

4. Salpeter S.R., Orniston T.M., Salpeter E.E. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 2309–2231.

5. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P. et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 501-506.

Abstract.

A.V. Budnevsky, V.O. Lukashev, S.A. Kozhevnikova

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN GENERAL PRACTICE

Voronezh N.N. Burdenko Medical Academy

In a randomized, comparative, crossover clinical trial to evaluate the efficacy and safety of salbutamol (SALAMOL ECO EASI BREATHE) and fenoterol included 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It was shown that short- β_2 -agonists fenoterol and salbutamol effectively control the respiratory symptoms of the and FEV1 in patients with early stages of COPD. Use of salbutamol in COPD is characterized by a significantly lower number of adverse effects on the cardiovascular system associated with taking bronchodilator. Patients with COPD admit fewer errors when using SALAMOL ECO EASI BREATHE compared with conventional aerosol inhaler, which allows it to be recommended as an effective and safe means of bronchodilator therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, fenoterol, salbutamol.

References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, April 2001 (revised 2008). Accessed at <http://www.goldcopd.org>.
2. Broadley K.J. β -adrenoceptor responses of the airways: for better or worse? // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 533, № 1–3. – P. 15–27.
3. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's Pharmacology, 2007.
4. Salpeter S.R., Orniston T.M., Salpeter E.E. Cardiovascular effects of b-agonists in patients with asthma and COPD // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 2309–2231.
5. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P. et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 501-506.

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валерьевич – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Лукашов Виктор Олегович – аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Кожевникова Светлана Алексеевна – аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ВГМА им. Н.Н. Бурденко; электронный адрес: svetlana_erilova@mail.ru