

На правах рукописи

САМЕРХАНОВА АЙГУЛЬ ЭНВЕРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ
ТЕРАПИИ БУДЕСОНИДОМ И БРОНХОЛИТИЧЕСКИМИ
СРЕДСТВАМИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.00.43 – пульмонология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА – 2005



Работа выполнена на кафедре фтизиопульмонологии Казанского Государственного медицинского университета (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор А.А.Визель)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Визель Александр Андреевич

Научный консультант: доктор медицинских наук Степанян Игорь Эмильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Шмелев Евгений Иванович

доктор медицинских наук, профессор Цой Алла Николаевна

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт Пульмонологии МЗСР России

Защита состоится «11» октября 2005 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза Российской Академии медицинских наук (107564 г. Москва, Яузская аллея, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ ЦННИТ РАМН

Автореферат разослан «10» сентября 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Фирсова

2006-4
12954

216 9964

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

ХОБЛ и бронхиальная астма (БА) являются серьезной глобальной проблемой вследствие их высокой распространенности в мире. По официальным данным Министерства здравоохранения, в России насчитывается около 1 млн. больных ХОБЛ и столько же больных БА. По данным эпидемиологических исследований, это число может превышать 11 млн. человек для ХОБЛ и 7 млн. для БА (Чучалин А.Г., 1998; Шмелев Е.И., 2003).

Данные многих стран мира показывают, что заболеваемость БА увеличивается (Биличенко Т.Н., 1997). В Европе, Канаде и Австралии отмечается тенденция к росту смертности от БА. В большинстве стран смерть от БА обычно происходит вне больниц (Meza С. et Gershwin М.Е., 1997). По мнению некоторых исследователей, основной причиной смерти являются ошибки в лечении БА (Buist А.С., 1989). Заболевание является серьезной проблемой не только из-за потери работоспособности, но также из-за стоимости лечения. Недостаточно контролируемая БА является источником дополнительных затрат на лечение. Существует значительный исследовательский интерес в области оценки существующих стратегий лечения, в частности к комбинированной терапии как одному из путей дальнейшего улучшения лечения БА (GINA, 2002).

ХОБЛ относится к часто встречающимся заболеваниям человека. В настоящее время во всем мире отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ: только за период с 1990 по 1999 г. этот показатель увеличился на 25% у мужчин и на 69% у женщин. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост числа больных ХОБЛ в России. В период с 1960 по 1996 гг. летальность от ХОБЛ выросла на 71%, а от ИБС и инсульта снизилась на 45% и 58% (Авдеев С.Н., 2003). Смертность больных ХОБЛ во всем мире за этот же период возросла в 3,3 раза у мужчин, в 15 раз у женщин и продолжает увеличиваться. В 2002 г. ХОБЛ стала причиной смерти 2 миллионов 740 тысяч больных (данные ВОЗ). В России уже сегодня по официальным



данным, ХОБЛ занимает 4-5-е место среди всех причин смертности. Адекватное лечение может увеличить продолжительность жизни больных и улучшить их качество жизни (Федеральная программа по ХОБЛ, 2004). Поскольку возможности лечения ХОБЛ возрастают, необходимо проведение исследований для выбора наиболее действенных способов лечения болезни (GOLD, 2003).

Цель исследования: сопоставить эффективность комбинированного лечения бронхолитическими средствами в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом будесонидом больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой.

Задачи исследования:

1. Сопоставить эффективность ингаляций фиксированной комбинации ипратропиума бромидом с фенотеролом гидробромидом и будесонида при ХОБЛ и БА.
2. Сопоставить эффективность ингаляций сальбутамола и будесонида при ХОБЛ и БА.
3. Сопоставить эффективность перорального применения сальбутамола гемисукцината в сочетании с ингаляциями будесонида при ХОБЛ и БА.
4. Сопоставить эффективность комбинации ингаляций сальметерола и будесонида с другими комбинациями при БА.
5. Сопоставить эффективность применения схемы лечения, включающей прием преднизолона с последующим переходом на ингаляции будесонида и бронхолитика с эффективностью ингаляций будесонида и бронхолитика без приема преднизолона при ХОБЛ и БА.
6. Выявить факторы, влияющие на эффективность использованных комбинаций лекарств при ХОБЛ и БА.

Научная новизна работы

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом будесонидом с различными бронхолитиками у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой.

Установлено, что при обострении бронхиальной астмы применение ингаляций будесонида в комбинации с бронхолитиками длительного действия (как ингаляционными, так и пероральными) более эффективно, чем комбинации бронхолитиков короткого действия с будесонидом.

Установлено, что у больных с обострением бронхиальной астмы эффективность пероральной формы сальбутамола гемисукцината сопоставима по бронходилатационному ответу с эффективностью ингаляционной формы сальметерола.

Показано, что у больных с обострением ХОБЛ эффективность 2-недельного курса лечения преднизолоном 0,5 мг/кг является предиктором эффективности ингаляционной терапии глюкокортикостероидами и бронхолитиками.

Практическая значимость работы

Показана эффективность ингаляционной терапии будесонидом и бронхолитиками пролонгированного действия при обострении бронхиальной астмы.

Доказана целесообразность применения 2-недельного курса преднизолона перед проведением длительной комбинированной терапии будесонидом и бронхолитическими средствами при обострении ХОБЛ и бронхиальной астмы.

Частые обострения ХОБЛ в анамнезе, большая продолжительность курения, отсутствие значимого прироста ОФВ1 ($\geq 20\%$) после 2-недельного курса перорального приема преднизолона являются предикторами низкой эффективности комбинированной ингаляционной терапии будесонидом и бронхолитическими средствами.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику работы пульмонологического центра Управления Здравоохранения г.Казани, пульмонологического центра Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии КГМУ.

Положения, выносимые на защиту

Ингаляционная терапия бронхолитическими средствами короткого и длительного действия в сочетании с системными и ингаляционными глюкокортикостероидами приводит к клиническому и функциональному улучшению, более выраженному при БА, чем при ХОБЛ.

Комбинация ингаляций будесонида и бронходилататоров пролонгированного действия при обострении БА более эффективна, чем сочетание ингаляций будесонида и бронходилататоров короткого действия.

Целесообразно проведение короткого курса лечения пероральной формой преднизолона всем больным ХОБЛ II и III стадий в фазе обострения. Дальнейший переход на применение ингаляционного глюкокортикостероида перспективен при улучшении ФВД.

Апробация работы

Материалы работы доложены на конференции молодых учёных КГМУ МЗ РФ (2001, 2004), на Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (2001; 2002; 2003; 2004).

Работа апробирована 14 марта 2005 г. на совместном заседании кафедр фтизиопульмонологии, инфекционных болезней, микробиологии, эпидемиологии, детских инфекционных болезней КГМУ МЗ и СР РФ и сотрудников пульмонологического центра Управления Здравоохранения г.Казани.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя использованной литературы, включающего 190 источников (65 отечественных авторов и 125 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 56 таблицами и 2 рисунками.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом научной работы послужили результаты обследования 117 больных: 52 - ХОБЛ (возраст от 30 до 75 лет, средний возраст $55,8 \pm 1,4$ лет, мужчин – 31 (59,6%), женщин - 21 (40,4%)), и 65 - бронхиальной астмой (возраст от 26 до 75 лет, средний возраст $49,7 \pm 1,6$ лет, мужчин - 21 (32,3%), женщин - 44 (67,7%)). Средняя продолжительность заболевания больных ХОБЛ составляла $19,6 \pm 1,6$ лет, больных БА – $7,1 \pm 0,85$ лет. У 57,7% пациентов имелась ХОБЛ II стадии, у 42,3% - III стадии. У 63,1% больных БА расценивалась как среднетяжелая и у 36,9% - как тяжелая. Критерии включения пациентов в исследование были следующие:

1. Документированная неаллергическая бронхиальная астма (J45.1 по МКБ 10-го пересмотра) среднетяжелой и тяжелой степени в фазе обострения без сопутствующей ХОБЛ.
2. Документированная ХОБЛ II-III стадий в фазе обострения без сопутствующей бронхиальной астмы.
3. Возраст старше 25 лет.
4. Отсутствие любых других патологических состояний системы органов дыхания, характеризующихся снижением легочных объемов (парсизиматозные изменения в легких инфекционной и неинфекционной природы, хирургические вмешательства на лёгких и бронхах в анамнезе; патология грудной стенки и плевры).
5. Отсутствие постоянного применения ингаляционных ГКС в течение предыдущих 6-ти месяцев.
6. Фаза компенсации сопутствующей внелегочной соматической патологии.
7. Адекватное взаимодействие с исследователем.

Дизайн работы предусматривал обследование пациентов во время 5 обязательных визитов. При первом визите (В1) пациента оценивали его соответствие разработанным критериям включения. Всем больным проводили рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции, при наличии длительного продуктивного кашля - 3-кратное бактериоскопическое исследование мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нельсену, общий анализ мокроты.

Исследование функции внешнего дыхания проводили на автоматическом пневмотахометре «Этон-01» с определением параметров форсированного выдоха ФЖЕЛ, ОФВ₁, ИТ, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅. Клиническое обследование больных включало анамнез, оценку выраженности респираторных симптомов, данных объективного обследования. В этот же день им проводили первую фармакологическую пробу с ингаляционным β_2 -адреноагонистом короткого действия сальбутамолом (Сальбен[®], «Пульмомед», Россия) в дозе 400 мкг. Во время второго визита (В2) на следующий день после В1 проводили ингаляцию и оценку эффекта плацебо. Повторная запись параметров форсированного выдоха производилась через 15 минут после ингаляции сальбутамола и плацебо. При соответствии критериям включения пациентам назначали комбинированную терапию одним из бронхорасширяющих средств в сочетании с ингаляциями будесонида, либо преднизолоном с последующим переходом на ингаляции будесонида. Симптомы болезни, данные объективного обследования пациентов и параметры вентиляционной способности легких оценивали во время третьего (В3), четвертого (В4) и пятого (В5), заключительного визита, через 2, 4 и 8 недель лечения, соответственно. Результаты лабораторного клинического анализа крови проводили в начале исследования и по окончании контролируемого лечения.

Для анализа динамики одышки, использовалась шкала диспноэ Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale (Овчаренко С.И., Лещенко И.В., 2003). Для анализа динамики кашля, продукции мокроты, аускультативной картины легких использовались следующие балльные шкалы: 1 – отсутствие кашля 2 –

редкий кашель 3 – периодический кашель 4 – постоянный кашель; 1 – отсутствие мокроты 2 – количество мокроты до 15 мл/сут 3 – количество мокроты от 15 до 50 мл/сут 4 – количество мокроты более 50 мл/сут; 1 – отсутствие хрипов при аускультации 2 – единичные хрипы 3 – множественные хрипы.

Всем больным назначали ингаляционную терапию будесонидом (Бенакорт®, «Пульмомед» Россия): больным ХОБЛ - по 800 мкг в сутки, больным БА средней тяжести – 800 мкг в сутки, тяжелой БА - 1200 мкг и более в сутки ежедневно в течение 2-х месяцев. Одновременно с будесонидом назначались бронхорасширяющие средства, выбор которых осуществляли методом рандомизации в начале исследования. В зависимости от постоянно использовавшегося в лечении бронхолитика больные ХОБЛ были разделены на 3 группы, бронхиальной астмой – на 4 группы (табл. 1).

Таблица 1.

Режимы бронхорасширяющей терапии у больных ХОБЛ и БА.

Диагноз	Группа	n	Терапия
ХОБЛ	1	18	Комбинация фенотерола гидробромида 50 мкг и ипратропия бромида 20 мкг в дозе через ДАИ (беродуал, «Boehringer Ingelheim»), по 2 дозы 4 раза в день.
	2	17	Сальбутамол 200 мкг в дозе через ДПИ (сальбен®, ЗАО «Пульмомед»), по 1 дозе 4 раза в день.
	3	17	Сальбутамола гемисукцинат 7,23 мг в таблетке (сальтос®, ЗАО «Пульмомед»), по 1 таблетке 2 раза в день.
БА	1	16	Комбинация фенотерола гидробромида 50 мкг и ипратропия бромида 20 мкг в дозе через ДАИ (беродуал, «Boehringer Ingelheim»), по 2 дозы 4 раза в день.
	2	17	Сальбутамол 200 мкг в дозе через ДПИ (сальбен®, ЗАО «Пульмомед»), по 1 дозе 4 раза в день.
	3	16	Сальбутамола гемисукцинат 7,23 мг в таблетке (сальтос®, ЗАО «Пульмомед»), по 1 таблетке 2 раза в день.
	4	16	Сальметерола ксинафоат 25 мкг в дозе (сальметер®, «Dr. Reddys Laboratories»), по 2 дозы 2 раза в день.

Для стабилизации состояния всем больным с исходными значениями $ОФВ_1 < 50\%$ от должных до использования бронходилататоров (30 из 52 пациентов с ХОБЛ и 25 из 65 -- БА) назначали перорально преднизолон в течение первых 2-х недель исследования в дозе 0,5 мг/кг. Через одну неделю указанная терапия дополнялась ингаляциями будесонида.

Результаты исследования оценивали через 2 месяца по частоте положительного влияния терапии на проявления заболевания, по динамике респираторных симптомов, значений параметров ФВД, по степени прироста $ОФВ_1$. Проводили сопоставление результатов исследования между группами больных, получавших различные бронхолитики, различную стартовую терапию, между группами больных ХОБЛ и БА, получавших одинаковые бронхолитики. Сравнивали группы пациентов с положительным клинико-функциональным эффектом в результате терапии и группы пациентов с отсутствием эффекта от лечения.

При обработке результатов руководствовались отечественными алгоритмами с российскими должными величинами (Клемент Р.Ф. и др., 1986). Статистическая обработка материала была проведена с помощью программы SPSS 11 в среде Windows-98 на персональном компьютере. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента для попарно связанных вариант, независимых вариант и для сравнения частот двух явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты проведенных ингаляционных тестов с сальбутамолом выявили у больных ХОБЛ необратимую и частично обратимую бронхиальную обструкцию. У больных БА в результате ингаляционных проб с сальбутамолом была выявлена обратимая бронхиальная обструкция. В результате проб с плацебо изменения были крайне незначительные. Средние значения прироста спирометрических показателей ($ОФВ_1$ и ПОС) в тесте с сальбутамолом были

достоверно выше по сравнению с плацебо у пациентов с ХОБЛ и БА ($p < 0,05$, рис. 1).

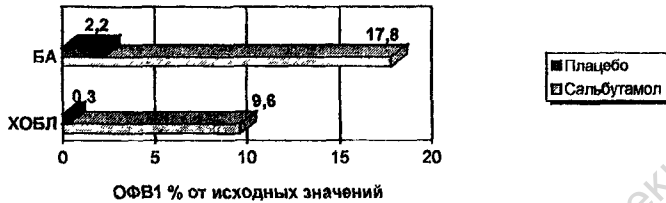


Рис. 1. Прирост ОФВ₁ в ингаляционных тестах с сальбутамолом и плацебо у больных ХОБЛ и БА

К концу 2-го месяца во всех трех группах больных ХОБЛ произошло значимое уменьшение выраженности таких респираторных симптомов, как кашель, одышка, продукция мокроты и уменьшение хрипов при аускультации ($p < 0,05$). Через 2 месяца значимое уменьшение выраженности респираторных симптомов произошло во всех четырех группах больных БА ($p < 0,05$). Частота положительного влияния терапии на клинические проявления в группах больных, получавших различные бронхолитические средства, как при ХОБЛ, так и при БА, достоверно не различалась ($p > 0,05$). Частота уменьшения одышки под влиянием лечения у больных БА в 1-й и 3-й группах и кашля у больных БА в 3-й группе была достоверно выше, чем у больных ХОБЛ через 2 месяца ($p < 0,05$, рис. 2).

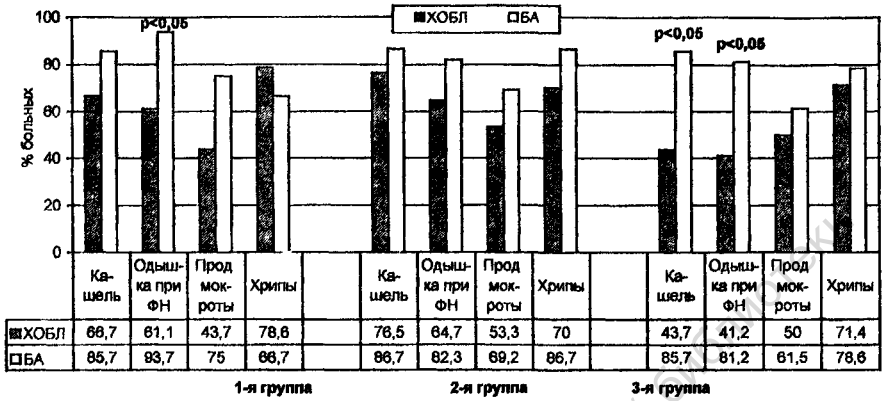


Рис. 2. Доля пациентов с положительной динамикой симптомов ХОБЛ и БА при различных режимах лечения через 2 месяца (%).

Анализ таких показателей, как суточная потребность в ингаляциях бронхолитика короткого действия, количество дней и ночей с приступами удушья у больных БА к концу исследования позволил выявить достоверное их уржение во всех группах ($p < 0,05$). Уменьшение потребности в ингаляциях бронхолитика короткого действия к концу 2-го месяца не имело значимых различий между группами ($p > 0,05$). Число дней с приступами удушья в неделю уменьшилось в большей степени в 4-й группе больных, ингалировавших β_2 -адреноагонист длительного действия - сальметерол, чем в 3-й группе, принимавших пероральную форму β_2 -адреноагониста длительного действия - сальбутамола гемисукцинат (на $62,5 \pm 12,5\%$ и $47,3 \pm 11,6\%$, соответственно, $p < 0,05$). В свою очередь, число ночей с приступами удушья в неделю уменьшилось в большей степени в 1-й и 4-й группах, ингалировавших комбинацию короткодействующих бронхолитиков – беродуал и сальметерол, - одинаково на $81,2 \pm 10,1\%$ в сравнении со 2-й группой, ингалировавших β_2 -адреноагонист короткого действия – сальбутамол, – на $58,8 \pm 12,3\%$ ($p < 0,05$).

Анализ параметров ФВД у больных ХОБЛ при применении беродуала (1-я группа) и сальбутамола (2-я группа) позволил выявить незначительное увеличение значений ОФВ₁, превышающих 50% от должных величин, начиная

после 2-х недель лечения ($p < 0,05$). Полученные результаты продемонстрировали уменьшение тяжести обструкции дыхательных путей у данных больных. В 3-й группе больных ХОБЛ, получавших сальбутамола гемисукцинат, не произошло значимых изменений функциональных показателей ($p > 0,05$, рис. 3).

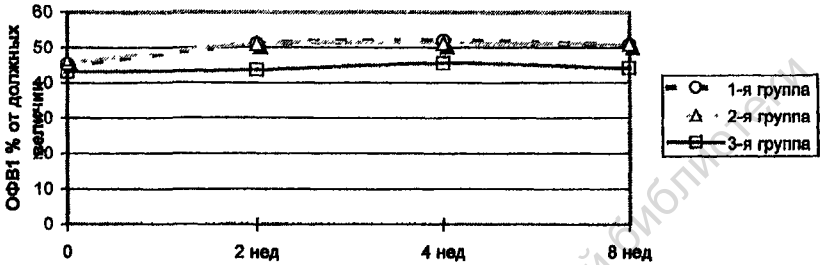


Рис. 3. Влияние различных режимов комбинированной терапии на показатель ОФВ₁ у больных ХОБЛ.

Анализ показателей ФВД у больных БА выявил их достоверное увеличение в каждой из четырех групп с нормализацией значений ФЖЕЛ и ПОС, начиная со 2-ой недели ($p < 0,05$). Увеличение ОФВ₁ через 2 месяца у больных БА произошло в большей степени в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах бронхиальная проходимость продолжала увеличиваться при каждом из последующих визитов, и достигала максимума к концу 2-го месяца. В конце исследования бронхиальная проходимость у больных 3-й группы была достоверно выше по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$, рис. 4).

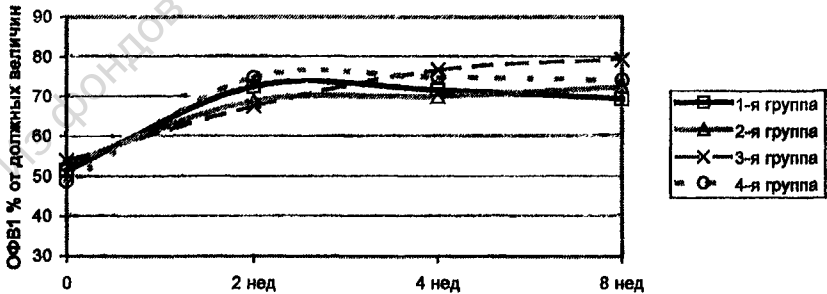


Рис. 4. Влияние различных режимов комбинированной терапии на показатель ОФВ₁ у больных БА.

Таким образом, у больных БА при любых режимах комбинированной терапии достигалась более выраженная, чем у больных ХОБЛ, бронходилатация. Клиническое улучшение в результате лечения сальбутамола гемисукцинатом в сочетании с будесонидом более часто наблюдалось при БА, чем при ХОБЛ. Уменьшение количества симптомов БА в большей степени отмечалось при использовании длительно действующего бронходилататора сальметерола. Выраженная бронходилатация при БА достигалась при приеме ингаляционного и перорального бронхолитиков длительного действия (сальметерола и сальбутамола гемисукцината).

Частота уменьшения выраженности кашля и одышки при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ, принимавших преднизолон в течение первых 2-х недель лечения, не имела значимых различий в сравнении с больными, не получавшими системные ГКС (60% и 50%, 66,7% и 60%, соответственно, $p > 0,05$). Однако прирост ОФВ₁ во всех точках исследования в большей степени происходил у больных, начавших лечение с системных ГКС ($p < 0,05$, рис. 5).

Частота уменьшения кашля (86,4%) и одышки при физической нагрузке (88%) у больных БА, начавших лечение с приема преднизолона, через 2 месяца не имела значимых различий в сравнении с больными, которым не назначали системный ГКС (87,9% и 84,6%, соответственно, $p > 0,05$). Уменьшение суточной потребности в ингаляциях бронхолитиков короткого действия и числа дней с приступами удушья в неделю к концу 2-го месяца произошло в большей степени в группе больных БА, начавших лечение с преднизолона в сравнении с теми, кто получал только ингаляции будесонида ($p < 0,05$). Уменьшение числа ночей с приступами удушья в неделю не имело значимых различий между данными группами.

В обеих группах больных БА имелся достоверный рост значений параметров ФВД на фоне лечения, однако увеличение показателя ОФВ₁ во всех точках исследования, как и при ХОБЛ, произошло в большей степени у больных, изначально принимавших преднизолон ($p < 0,05$, рис. 5).

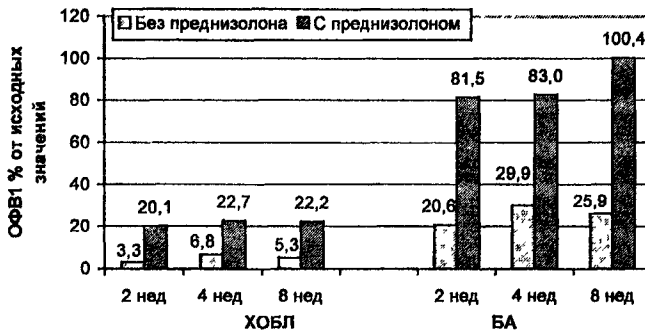


Рис. 5. Прирост ОФВ₁ при различной стартовой терапии у больных ХОБЛ и БА.

При сравнении с соответствующими группами больных ХОБЛ значения прироста ОФВ₁ при различной стартовой терапии были выше у больных БА во всех точках исследования ($p < 0,05$).

Таким образом, лечение больных ХОБЛ и БА будесонидом в сочетании с бронхолитиком сопровождалось более выраженной бронходилатацией и большим урежением приступов удушья у больных БА при включении в схему лечения 2-х недельного курса перорального преднизолона.

К моменту завершения приема преднизолона значительное увеличение бронхиальной проходимости (прирост ОФВ₁ $\geq 20\%$ от исходных значений) произошло у 46,7% больных ХОБЛ. Выраженная бронходилатация отмечалась не только к указанному сроку, но сохранялась и через 2 месяца по сравнению с пациентами с небольшими колебаниями ОФВ₁ в результате приема преднизолона (прирост ОФВ₁ $< 20\%$ от исходных значений, $p < 0,05$). Частота уменьшения выраженности кашля по завершении приема преднизолона в выделенных подгруппах пациентов с ХОБЛ существенно не различалась (50% и 56,2%, соответственно, $p > 0,05$), тогда как одышка уменьшалась достоверно чаще в подгруппе больных с выраженным увеличением проходимости бронхов (85,7% и 37,5%, соответственно, $p < 0,05$). К концу исследования частота положительного

влияния терапии на кашель и одышку не имела значимых различий между исследуемыми подгруппами пациентов ($p > 0,05$).

По завершении приема преднизолона прирост $ОФВ_1 \geq 20\%$ от исходных значений произошел у 84% больных БА. Выраженная бронходилатация отмечалась к указанному сроку и через 2 месяца терапии по сравнению с пациентами, у которых в результате приема преднизолона не произошло значительного изменения показателей проходимости бронхов ($p < 0,05$). Мы были вынуждены увеличить суточную дозу будесонида на последующих сроках лечения, не вошедших в период исследования, у пациентов с отсутствием выраженной бронходилатации. Частота положительного влияния терапии в отношении кашля (66,6%) и одышки при физической нагрузке (75%) к моменту завершения приема преднизолона у больных со значительным увеличением бронхиальной проходимости не имела значимых различий в сравнении с больными с отсутствием выраженной бронходилатации (73,7% и 75%, соответственно) ($p > 0,1$). К концу исследования различия между выделенными подгруппами больных БА не приобрели статистической значимости. Также не было отмечено достоверных различий в числе дней и ночей с приступами удушья в неделю, суточной потребности в бронхолитике в обеих точках исследования, а также в степени их урежения через 2 месяца ($p > 0,05$).

Для анализа причин низкой эффективности лечения при ХОБЛ были выделены 2 группы пациентов. У 11 больных ХОБЛ (группа А) проведенное лечение сопровождалось клинико-функциональным улучшением, которое определяли как уменьшение выраженности кашля и одышки с одновременным приростом $ОФВ_1$ на 12% и более от исходных значений к окончанию 2-го месяца. У 12 больных ХОБЛ (группа Б) указанный положительный эффект в результате проводимой терапии отсутствовал. Данные пациенты отмечали усиление или отсутствие изменения выраженности кашля и одышки при одновременном приросте $ОФВ_1$ менее 12% от исходных значений. При сопоставлении выделенных групп мы выявили, что у 58,4% пациентов группы Б обострения ХОБЛ развивались не менее 3-х раз в год (против 9,1% в группы А,

$p < 0,05$). Стаж курения у больных группы Б был значительно дольше, чем в группе А ($44,0 \pm 5,5$ и $29,5 \pm 7,6$ пачка/лет, соответственно, $p < 0,05$). Число пациентов, получавших пероральный курс преднизолона в начале исследования со значением прироста ОФВ₁ $\geq 20\%$ от исходных значений к завершению приема системного ГКС было достоверно больше в группе А (100% против 25% в группы Б, $p < 0,05$). Среднее значение прироста ОФВ₁ в острой пробе с сальбутамолом и плацебо было выше в группе А, но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Оценка эффективности проведенной терапии у больных БА проводилась по критериям хорошо контролируемой астмы, разработанным на основе программы GINA и сформулированным E. Bateman и соавт. (2001). В группу А вошли 22 больных БА без одышки при нагрузке, или с одышкой только при значительной физической активности, потребностью в ингаляции короткодействующего бронхолитика не более 1 раза в сутки и значениями ПОС не менее 80% от должных к концу 2-го месяца лечения. В группу Б вошли 11 больных с наличием одышки при повседневной физической активности, потребностью в ингаляции бронхолитика более 1 раза в сутки и значениями ПОС менее 80% от должных к указанному сроку. Сопоставление групп показало, что они достоверно различались по среднему возрасту вошедших в них пациентов ($46,3 \pm 2,2$ лет в группе А и $56,7 \pm 3,8$ года в группе Б, $p < 0,05$). В группе А преобладали пациенты, у которых обострения астмы развивались не более 1-го раза в год (59,1% против 18,2% больных из группы Б, $p < 0,05$). Исходные средние значения ОФВ₁ и ПОС были достоверно выше в группе А (55,5% и 56,7% от должных, соответственно), чем в группе Б (46,4% и 42,6% от должных, соответственно, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ:

1. Комбинированная терапия ингаляциями β_2 -адреноагониста короткого действия сальбутамола и глюкокортикостероида будесонида была эффективной при ХОБЛ и БА. Через 2 месяца частота ее положительного влияния на выраженность клинических симптомов при ХОБЛ и БА не различалась, однако увеличение показателей бронхиальной проходимости в большей степени произошло при БА, чем при ХОБЛ (прирост ОФВ₁ составил 36,3% и 17,8% от исходных, соответственно).

2. Ингаляционная терапия фиксированной комбинацией бронхолитиков короткого действия ипратропиума бромидом с фенотеролом гидробромидом и глюкокортикостероидом будесонидом была эффективной при ХОБЛ и БА. Через 2 месяца ее положительное влияние на одышку при физической нагрузке чаще проявлялось при БА (93,2% больных) в сравнении с ХОБЛ (61,1% больных). В результате лечения при БА происходило большее увеличение показателей бронхиальной проходимости, чем при ХОБЛ (прирост ОФВ₁ составил 45% и 11,4% от исходных, соответственно).

3. Терапия комбинацией перорального β_2 -адреноагониста пролонгированного действия сальбутамола гемисукцината и ингаляций глюкокортикостероида будесонида была более эффективной при БА, чем при ХОБЛ. Через 2 месяца она чаще оказывала положительное влияние на кашель (85,7% больных) и одышку при физической нагрузке (81,2% больных) при БА, чем при ХОБЛ (43,7% и 41,2% больных, соответственно). Показатели проходимости дыхательных путей при БА увеличивались значительно (прирост ОФВ₁ на 74,4% от исходного) и не изменялись при ХОБЛ.

4. Наиболее эффективной при БА была комбинированная терапия ингаляциями β_2 -адреноагониста длительного действия сальметерола и глюкокортикостероида будесонида. По сравнению с другими лечебными режимами она в большей степени влияла на уменьшение числа дней и ночей с

симптомами в неделю (на 62,5% и 81,2%, соответственно), на увеличение показателей проходимости бронхов (прирост ОФВ₁ на 63,7% от исходного).

5. Как при ХОБЛ, так и при БА, эффективность схемы, включавшей прием преднизолона с последующим присоединением ингаляций будесонида в сочетании с бронхолитиком, была выше, чем лечение, изначально проводимое только будесонидом и бронхолитиком. Доля больных ХОБЛ с выраженным бронходилатационным ответом на лечение преднизолоном составила 46,7%, БА – 84%.

6. Низкая эффективность комбинированной терапии будесонидом и бронхолитическими средствами при ХОБЛ ассоциировалась с такими факторами, как длительный анамнез курения (44 пачка/лет против 29,5 пачка/лет), частые обострения ХОБЛ (58,4% против 9,1% больных с положительным эффектом от лечения), отсутствие заметного прироста ОФВ₁ после короткого курса лечения преднизолоном.

7. Высокая эффективность комбинированной терапии будесонидом и бронхолитическими средствами при БА ассоциировалась с такими факторами, как более молодой возраст больных (46 лет против 56 лет у больных с плохим контролем в результате лечения), редкие обострения БА (в 59,1% против 18,2% случаев), более высокие исходные значения ОФВ₁ и ПОС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинация современных бронхолитических препаратов в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом будесонидом, обеспечивает достаточный уровень бронходилатации и может быть рекомендована для лечения больных с обострением БА.

2. При лечении больных ХОБЛ II-III стадий в фазе обострения перед длительной комбинированной терапией будесонидом и бронхолитическими средствами целесообразно проводить двухнедельный курс терапии пероральной формой преднизолона в дозе 0,5 мг/кг.

3. β_2 -адреномиметики длительного действия являются препаратами выбора для комбинированной с будесонидом терапии больных БА в фазе обострения.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Визель А.А., Самарханова А.Э. Обструктивная патология органов дыхания: опыт практической работы // Аптека (Казань). — 2001. — № 14 (59). — С.14.

2. Визель А.А., Гизатуллина Э.Д., Самарханова А.Э. Небулизация вентолина, сальгима и беродуала при бронхиальной астме // Пульмонология, 2001. - 11-й национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва: Сборник резюме. — Реф.V.19 — С.28.

3. Самарханова А.Э., Визель А.А. Эффективность ингаляций ипратропиума бромида и ингаляционных стероидов при хроническом обструктивном бронхите // Пульмонология, 2001. — 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва: Сборник резюме. — Реф.LI.72. — С.309.

4. Визель А.А., Самарханова А.Э. Отечественный порошковый ингалятор сальбен – отражение современной концепции бронхолитической терапии // Атмосфера: Аллергические и респираторные заболевания. — 2002. — № 1 (4). — С. 18-20.

5. Гурылева М.Э., Хузиева Л.В., Визель А.А., Герасимова О.И., Самарханова А.Э. Исследование качества жизни больных бронхолегочной патологией с использованием опросника WHOQL-100 // Пульмонология. — 2002. — Приложение. — Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. — Реф.XX.3. — С. 137.

6. Самарханова А.Э., Визель А.А. Бенакорт в комбинированной терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. — 2002. — Приложение. — Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. — Реф.XXV.7. — С. 204.

7. Гурылева М.Э., Альбицкий В.Ю., Хузиева Л.В., Визель А.А., Герасимова О.И., Самерханова А.Э. Исследование качества жизни при заболеваниях лёгких различной природы с использованием опросника WHOQOL-100 // В сб.: Бюллетень научно-исследовательского института социальной гигиены, экономики и управления здравоохранения им. Н.А.Семашко. – М., 2002. – Выпуск 4 (В 2-х частях). – Часть I. – С.45-52.

8. Визель А.А., Гильманов А.А., Самерханова А.Э., Гизатуллина Э.Д., Бунятян А.А. Сопоставление острого бронхолитического эффекта небулизации растворов беродуала и сальгима у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Тер.архив. — 2002. — Том 74. — № 8. — С.49-52.

9. Гурылева М.Э., Визель А.А., Хузиева Л.В., Самерханова А.Э. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // Медицинская помощь. — 2002. — № 4. — С. 13-15.

10. Визель А.А., Самерханова А.Э., Визель И.Ю., Хабибуллин К.А., Визель Е.А. Результаты длительного мониторинга состояния функции дыхания у больных хронической обструктивной болезнью лёгких и бронхиальной астмой // Казанский мед.ж. — 2003. — № 5. — С. 349-351.

11. Визель А.А., Самерханова А.Э., Визель И.Ю., Хабибуллин К.А., Визель Е.А. Трёхлетний мониторинг функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ // Пульмонология. — 2003. — Приложение. — Тринадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. — Реф. XLIX.6. — С. 299.

12. Самерханова А.Э., Визель А.А., Сергеев В.А. Оценка эффективности современной комбинированной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких // Практическая медицина: Пульмонология. — 2004. — № 2 (7). — С. 28–29.

13. Vizel A.A., Gilmanov A.A., Bunatian A.A., Samerkhanova A.E., Vize E.A. Epidemiology of respiratory diseases in Tatarstan Republic (Russia) // Pulmonology. — 2004. — Supplement: Abstract book. — Abst. N 521. — P. 137.

14. VizeI A.A., Samerhanova A.E. The steroid therapy in COPD // Pulmonology. — 2004. — Supplement: Abstract book. — Abst. N 638. — P. 168.

15. VizeI E.A., VizeI A.A., Gouryleva M.E., Samerhanova A.E. The use of budesonide (Benacort) solution for nebulizer: case report // Pulmonology. — 2004. — Supplement: Abstract book. — Abst. N 822. — P. 214.

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

Подписано в печать 05.09.2005 г.

Формат А-5

Печать методом ризографии

Объем 1,5 печ.листа

Заказ №08

Тираж 100 экз.

Отпечатано в Издательском центре Татарстанстата: г.Казань , ул.Япеева, д.2

№ 15986

РНБ Русский фонд

2006-4

12954

Из фондов Российской национальной библиотеки