

И.М.Кахновский, В.Ф.Маринин, С.В.Архипова, Л.А.Сорокина

РОЛЬ И МЕСТО АЛЬДЕЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней № 1 2-го леч. факультета ММА им.И.М.Сеченова

За последнее десятилетие представления о патогенезе и принципах лечения бронхиальной астмы (БА) претерпели значительные изменения. БА рассматривается как первично воспалительный процесс, что и определяет необходимость раннего начала регуляторной противовоспалительной терапии, наиболее эффективной при применении ингаляционных кортикостероидов (ИГК) [3,4].

Для стероидов, вводимых в организм путем ингаляции, не характерны побочные эффекты, возникающие при других способах введения препаратов, но сохраняется высокая местная противовоспалительная активность, что выводит ИГК в первый ряд противоастматических средств [5,6,11,14].

Беклометазона дипропионат — БДП (Бекломет, Бекотид) — является одним из первых препаратов этого ряда, не потерявшим своего значения в терапии БА и до настоящего времени. Он показал свою безопасность и эффективность при лечении и рекомендуется как одно из базовых терапевтических средств. Препарат активнее триамцинолона ацетонида и флунизотида, широко используемых в настоящее время для ингаляций, однако менее активен, чем будесонид и флутиказона пропионат [4,10].

Препарат применяется в так называемом “пропрепарате”, который для достижения полной активности нуждается в гидролизе, что определяет продленный, преимущественно внелегочный его метаболизм [12]. Это, в свою очередь, характеризует более длительный, в сравнении с другими ИГК, период полувыведения — 900 минут. В связи с этим ряд авторов отмечают некоторую системную активность БДП, особенно при применении его в высокой суточной дозе — более 800 мкг [1,7—9,13].

Альдецин (“Шеринг-Плау”, США) — современный ИГК, созданный на основе беклометазона дипропионата. В отличие от других ингаляторов он снабжен дополнительно интраназальным катетером, что расширяет способ его применения при заболеваниях носоглотки (вазомоторный и аллергический ринит).

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинической эффективности Альдецина у больных экзогенной и эндогенной формой БА.

Исследование было проведено у 22 больных БА в возрасте от 21 до 70 лет (в среднем $41 \pm 7,4$ года), среди них 9 женщин и 13 мужчин, со средней длительностью заболевания 8 лет. У всех больных БА имела среднюю тяжесть течения, обследованные пациенты ранее не получали терапию кортикостероидами (ни таблетированно, ни ингаляционно). Эндогенной

(инфекционно-зависимой) формой БА страдали 12 человек (1-я группа), экзогенной (атопической) БА — 10 человек (2-я группа). У 7 больных экзогенной БА имелось сочетание с вазомоторным ринитом. Диагноз заболевания ставился на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Все больные получали Альдецин в суточной дозе по 800 мкг (по 4 вдоха 4 раза в день) через равные промежутки времени. При этом больные с экзогенной БА применяли Альдецин комбинированно — ингаляционно (600 мкг/сут) и интраназально (200 мкг/сут). Курс лечения составил 28 дней.

Результаты лечения оценивали по динамике клинико-лабораторных и инструментальных показателей, включавших в себя оценку: частоты и тяжести приступов удушья в сутки, степени экспираторной одышки, выраженности кашля и количества мокроты днем и

Таблица 1

Динамика показателей ФВД у больных БА на фоне лечения Альдецином

Показатель, % к должн.	ИЗБА	Атопическая БА
до лечения		
ЖЕЛ	63,2±2,8	61,1±5,82
ОФВ ₁	51,3±1,43	54,3±6,21
MEF ₂₅	23,8±1,8	24,6±4,5
MEF ₅₀	20,3±1,72	21,4±2,52
MEF ₇₅	29,2±4,6	24,1±7,28
через 2 недели		
ЖЕЛ	71,4±3,4	78,8±2,59*
ОФВ ₁	57,4±6,85	69,2±3,2*
MEF ₂₅	33,8±5,21	38,3±7,21*
MEF ₅₀	31,4±2,7*	39,7±4,81*
MEF ₇₅	35,2±4,9	42,4±2,05*
через 4 недели		
ЖЕЛ	84,9±9,4**	85,3±7,21**
ОФВ ₁	71,3±4,53**	78,1±5,46**
MEF ₂₅	43,2±5,98**	46,4±2,3**
MEF ₅₀	4,7±4,3**	43,3±6,95**
MEF ₇₅	51,2±7,81**	47,8±4,8**

Примечание. * — достоверность показателей до лечения и через 2 недели лечения Альдецином ($p < 0,05$). ** — достоверность показателей до лечения и через 4 недели лечения Альдецином ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей общего легочного сопротивления у больных БА

Показатель	ИЗБА	Атопическая БА
До лечения	57,8±2,6	60,2±3,8
Через 4 недели	45,2±1,7*	44,9±2,38*

Примечание. * — достоверность показателей до и после лечения Альдецином ($p < 0,05$).

ночью, потребности в ингаляциях симпатомиметиков, характера основных и дополнительных шумов в легких, переносимости препарата и субъективных ощущений в полости рта и глотке.

Оценку состояния функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Custo — vit (Германия) утром натощак до и через 20 мин после вдоха бронхолитика, в начале, на второй неделе и в конце курса лечения. Анализировали следующие показатели ФВД: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости на уровне 75%, 50% и 25% форсированной ЖЕЛ (MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅, соответственно). Методом непрерывной осциллографии регистрировали показатели общего легочного сопротивления (ОЛС). Полученные результаты рассчитывали в процентах к должным величинам, в соответствии с антропологическими данными, температурой и барометрическим давлением окружающей среды. С помощью портативного прибора "Пикфлоуметр" ежедневно утром и вечером фиксировали пиковый поток на выдохе. Вязкостно-эластические свойства бронхиального секрета изучали с помощью разработанного С.И.Овчаренко (1992 г.) экспресс-метода, в основе которого лежит метод микрокапиллярной вискозиметрии, предложенный W.L.Philippov (1970 г.) [2], в начале, на второй неделе и в конце лечения.

Особое внимание уделяли изучению побочных реакций препарата (депрессия функции коркового вещества надпочечников и ротоглоточный кандидоз). Базальный уровень кортизола плазмы крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов (ИБОХ АН Белоруссии, г.Минск). Радиометрию проводили с помощью счетчика Cinci-gamma 1272 ("LKB-Wollas" Швеция). Взятие крови у больных осуществляли из локтевой вены в одно и то же время суток с 8 до 9 часов, натощак, до приема лекарственных средств.

В плазме крови у больных одновременно исследовали уровень гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) радиоиммунологическим методом.

Диагностика кандидоза полости рта включала оценку клинических проявлений и микологического исследования мокроты.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования показали, что Альдецин является эффективным средством при лечении БА. Субъективно улучшенные состояния больные с эндогенной бронхиальной астмой отмечали на 6—7-й день, а с экзогенной БА — уже к 4—5-му дню лечения препаратом. К концу курса лечения Альдецином выявлена положительная динамика клинических показателей, что проявилось в улучшении самочувствия, уменьшении частоты и тяжести приступов удушья, снижении выраженности экспираторной одышки, повышении физической активности, уменьшении частоты приступов кашля и улучшении отхождения мокроты, улучшении качества сна за счет отсутствия ночных приступов удушья. У больных исчезли сухие свистящие хрипы в легких. Нами отмечено исчезновение симптомов вазомоторного ринита к концу 1-й недели лечения Альдецином.

Частота приступов удушья в сутки снизилась почти в два раза (с 6,4±2,8 до 3,5±1,4) и уменьшилась их выраженность. Наряду с этим снизилась потребность в симпатомиметиках с 5,76±2,14 ($p < 0,05$) вдоха в сутки до 3,82±1,52 ($p < 0,05$) через 2 недели и до 1,85±1,23 ($p < 0,05$) через 4 недели, причем у 20% больных полностью отсутствовала.

Клиническая эффективность Альдецина подтвердилась положительной динамикой показателей бронхиальной проходимости и улучшением вентиляционной способности легких по данным ФВД (табл.1). Как видно из таблицы, у всех больных, получавших Альдецин, значительно возросли показатели ЖЕЛ, ОФВ₁ и максимальные объемные скорости в момент выдоха. Прирост ОФВ₁ составил в 1-й группе 20%, а во 2-й группе — 23,8%.

Пройодимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов у больных эндогенной БА возросла на 19,4, 20,4 и 22%, а у больных экзогенной БА на 21,8, 21,9 и 23,7% соответственно.

ОЛС к концу курса лечения Альдецином снизилось у больных 1-й группы на 12,6%, а у больных 2-й группы на 15,3% (табл.2).

Показатель пикового потока на выдохе к концу курса лечения увеличился утром на 80 мл/мин и вечером на 130 мл/мин у больных эндогенной БА и

Таблица 3

Динамика показателей гормональной активности щитовидной железы у больных БА

Показатель	Норма	ИЗБА	Атопическая БА
до лечения			
Т ₃ , нмоль/л	1,1 — 2,2	1,74±3,25	1,63±8,24
Т ₄ , нмоль/л	62 — 140	102±7,3	98,4±3,46
ТТГ, мкед/л	0,2 — 3,5	2,1±2,31	1,96±9,2
после курса лечения			
Т ₃ , нмоль/л	1,1 — 2,2	1,89±4,8	1,58±7,81
Т ₄ , нмоль/л	62 — 140	103±2,8	96,7±2,6
ТТГ мкед/л	0,2 — 3,5	2,4±7,12	1,78±7,35

соответственно на 100 и 140 мл/мин у больных экзогенной БА.

При изучении динамики реологических параметров мокроты на фоне лечения отмечено некоторое снижение показателей вязкости и адгезии к 10-му дню терапии Альдецином, однако результаты не носили статистически достоверный характер.

За период лечения Альдецином отмечена его хорошая переносимость, у большинства больных не отмечалось побочных эффектов при применении препарата в суточной дозе 800 мкг. Лишь у 4 из 22 больных были обнаружены в мокроте грибки рода *Candida*, что потребовало назначения антигрибковой терапии, однако это не сопровождалось клиническими проявлениями кандидоза полости рта.

У 2 больных наблюдалась охриплость голоса при лечении Альдецином, которая проходила после временной отмены препарата.

К концу курса лечения Альдецином нами не выявлено статистически достоверных различий в уровнях базального кортизола плазмы крови. Среднее значение кортизола плазмы крови у больных до лечения Альдецином, составило $572,83 \pm 43,78$ нмоль/л, после лечения $485,72 \pm 54,29$ нмоль/л, при норме 190—750 нмоль/л.

При исследовании функции щитовидной железы уровень показателей гормональной активности существенно не изменился (табл.3).

Итак, результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность Альдецина в дозе 800 мкг/сут при лечении эндогенной и экзогенной форм БА средне-тяжелого течения и хорошую переносимость препарата, а также отсутствие системного действия Альдецина при применении его в этой дозировке.

Полученные нами данные продемонстрировали высокую эффективность Альдецина, при этом наилучший клинический эффект получен у больных с экзогенной БА, о чем свидетельствуют: наступление в более ранние сроки положительной динамики, наибольший прирост показателей ФВД и регресс симптомов (у большинства больных) вазомоторного ринита. Все это способствовало улучшению клинико-функционального состояния больных.

Таким образом, комбинированная форма приема Альдецина делает его наиболее предпочтительным при лечении экзогенной (атопической) БА, особенно в сочетании с вазомоторным и аллергическим ринитом.

Нами не отмечено системного действия Альдецина при применении в суточной дозе 800 мкг, что согласуется с данными большинства исследователей [8,9,13]. Однако *P.Ebden et al.* (1986) отметили, что доза 800 мкг/сут БДП вызывала уменьшение уровня суточного синтеза кортизола на 20%, в то время как доза

будесонида для получения такого эффекта требовалась больше. Этот эффект авторы объясняют фармакокинетическими особенностями БДП [17].

Нами не отмечено случаев местного действия препарата при использовании интраназального катетера.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Альдецин в дозе 800 мкг/сут является эффективным препаратом в лечении бронхиальной астмы.
2. Применение Альдецина улучшает клинико-функциональное состояние больных БА (особенно экзогенной формой заболевания), снижает потребность в ингаляциях симпатомиметиков, улучшает вентиляционную способность легких и проходимость бронхов.
3. Предлагаемая дозировка Альдецина не вызывает системных реакций и не снижает уровень базального кортизола плазмы крови.
4. Комбинированное применение Альдецина (ингаляционное и интраназальное) наиболее эффективно у больных экзогенной (атопической) бронхиальной астмой в сочетании с вазомоторным и аллергическим ринитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лассе Лехтонен.* Ингаляция аэрозоля препарата бекломет (дипропионат беклометазона) в терапии бронхиальной астмы.— Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.12—19.
2. *Овчаренко С.И.* Эндобронхиальное применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких, сопровождающихся нарушением бронхиальной проходимости: Автореф. ... д-ра мед. наук.— М., 1992.
3. *Федосеев Г.Б.* Бронхообструктивный синдром.— М., 1995.
4. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма.— М., 1997.— Т.2, С.224—268.
5. *Clark T.J.H.* Safety of inhaled corticosteroids // *Ibid.*— P.235—242.
6. *Clarke P.C.* The effect of beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity // *J. Asthma.*— 1982.— Vol.19.— P.91—93.
7. *Ebden P., Jenkins A., Houston G., Davies B.H.* // *Thorax.*— 1986.— Vol.41.— P.869—874.
8. *Francis R.S.* // *Clin. Allergy.*— 1984.— Vol.14.— P.49—53.
9. *Gaddie J., Petrie G.R., Reid W. et al.* // *Lancet.*— 1973.— Vol.2.— P.280—281.
10. *Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R. et al.* // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1982.— Vol.22.— P.523—529.
11. *Konig P.* // *Inhaled corticosteroids — their present and future role in the management of asthma* // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.82.— P.297—306.
12. *Mollmann H.W., Barth I., Scott D., Vlmer W.T., Derndorf H., Hochhaus G.* Differentialtherapeutische Aspekte zum Einsatz von Glukokortikoiden nach Reizgasvergiftungen // *Intensivmed.*— 1989.— Bd 26.— S.2.
13. *Smith M.I., Hodson M.E.* *Thorax* // 1983.— Vol.36.— P.676—681.
14. *Vermeire P.A., Wittesaele W.M., Janssens E. et al.* European audit of asthma therapy // *Chest.*— 1986.— Vol.90.— Suppl. L.— P.58—61.

Поступила 12.03.98.