

7. *Dahlstrom E., Larsson P.* Lung deposition and systemic availability of budesonide inhaled as nebulized suspension from different nebulizers (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: A339.
8. *Devidayal D., Singhi S., Kumar L. et al.* Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 835–840.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert panel report, N 2. National institutes of health, Bethesda, MD. (NIP Publication N 97-4051).
10. *Levy M.L., Stevenson C., Maslen T.* Comparison of short course of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996; 51: 1087–1092.
11. *Lipworth B.J.* Treatment of acute asthma. *Lancet* 1997; 350 (suppl. II): 18–23.
12. *Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. et al.* Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 841–843.
13. *Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al.* Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl.19): 490s.
14. *Nelson H.S.* Role of systemic and inhaled glucocorticoids in asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 1999; 19 (4): 739–751.
15. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 698–701.
16. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. *Chest* 1999; 116: 285–295.
17. *Spahn J.D.* Glucocorticoid pharmacokinetics. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 1999; 19 (4): 709–723.
18. *Szeffler S.J.* Clinical need for a nebulized corticosteroid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: S162–S168.
19. *Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.B.* Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1839–1844.

Поступила 29.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.234

Д.Б.Утешев, А.А.Карабиненко, В.И.Светлаков, А.С.Соколов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САЛЬГИМА ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая больница МСЧ №1 "АМО Зил", НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

ASALGIM EFFICACY IN INPATIENTS THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

D.B.Uteshev, A.A.Karabinenko, V.I.Svetlakov, A.S.Sokolov

Summary

An investigation of clinical efficacy, safety and dispensation in airways of 0.1% salbutamol hemisuccinate nebulized solution was performed in moderate to severe bronchial asthma patients under a 10-day inpatient treatment. The analysis showed the Russian β_2 -agonist to be an effective medication for bronchial asthma inpatient treatment. It fits to all safety requirements and has the equal efficacy but more beneficial cost-effectiveness compared with the foreign analog Ventolin.

Резюме

Было проведено исследование клинической эффективности, безопасности и распределения в дыхательных путях 0,1% раствора салбутамола гемисукцината ("Сальгим") при ингаляции через небулайзер у больных с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения на протяжении курсового 10-дневного лечения в условиях стационарного лечения. Анализ проведенной работы свидетельствует, что отечественный β_2 -агонист адренергических рецепторов является эффективным препаратом при лечении бронхиальной астмы на госпитальном этапе, отвечает всем требованиям безопасности и при одинаковой эффективности обладает лучшим соотношением цена–качество по сравнению с лечением зарубежным аналогом вентолином.

В настоящее время, согласно современным рекомендациям, для купирования обострения бронхиальной астмы рекомендовано ингаляционное применение короткодействующих β_2 -адреномиметиков, в частности салбутамола, через небулайзер [2]. На современном фармацевтическом рынке существует много различных коммерческих препаратов, содержащих салбутамол в качестве активного вещества, в том числе и отечественный препарат "Сальгим"

(0,1% раствор салбутамола гемисукцината), производимый фирмой ЗАО "Пульмомед". Известно, что при использовании короткодействующих β_2 -адреномиметиков регистрируется целый ряд нежелательных побочных эффектов и реакций, требующих осторожности при их применении.

Целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения отечественного препарата сальги́ма у больных



Рис.1. Распределение больных по степени тяжести бронхиальной астмы.

бронхиальной астмой. Исходя из поставленной цели, основными задачами исследования были изучение распределения сальбутамола в анатомических отделах дыхательных путей, оценка эффективности в динамике клинических симптомов и функции внешнего дыхания (ФВД), регистрация всех возможных побочных эффектов сальгима в сравнении с зарубежными аналогами.

Материалы и методы

Был проведен анализ 750 историй болезни пациентов с направительным диагнозом "бронхиальная астма", лечившихся стационарно в пульмонологическом отделении клинической больницы МСЧ №1 "АМО ЗиЛ" с ноября 1998 г. по март 2002 г. Из них 597 (79,6%) больных страдали бронхиальной астмой среднетяжелого течения, 135 (20,4%) пациентов — тяжелой формой и 18 — легкой персистирующей формой (рис.1).

Среди пациентов с бронхиальной астмой 273 (36,4%) страдали гипертонической болезнью, у 57 (7,6%) человек имелись признаки хронического легочного сердца, 77 (10,3%) больных страдали ИБС, в том числе у 8 пациентов было нарушение ритма по типу мерцательной аритмии, у 4 — по типу желудочковой экстрасистолы (1–2 класса по Лауну), у 55 (7,3%) пациентов — стенокардия различных функциональных классов. Всем пациентам в качестве симптоматической терапии назначали сальбутамола в растворе для ингаляции через небулайзер. 47 (6,3%) пациентов получали препарат "Вентолин", производства фармацевтической фирмы "Glaxo Wellcome" (Великобритания), 703 (93,7%) пациента — ингаляции отечественного препарата "Сальгим", производства ЗАО "Пульмомед". Препараты применялись дозах 5–10 мг сальбутамола в сутки ежедневно в течение 10 дней с помощью небулайзера "Parr LC" и компрессора "Turbo Boy" фирмы "Pari", Германия.

Для интегральной оценки динамики клинических симптомов была использована модифицированная система баллов, по которой оценивали эффективность вентолина и сальгима [1]. Система включала в себя следующие симптомы: уменьшение кашля, уменьшение количества мокроты, изменение качества жизни и работоспособности. Анализ проводился путем суммирования баллов после окончания курса лечения.

Оценка изменения показателей ФВД проводилась с помощью прибора "Астма-Монитор АМ-1" фирмы

"Erich Jaeger" (Германия) до и в конце курса ингаляций препаратов. Анализировались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (FVC); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1) и пиковая скорость выдоха (PEF).

У 18 больных бронхиальной астмой легкого персистирующего течения (10 женщин, 8 мужчин; средний возраст $36,4 \pm 6,7$ года) исследовали распределение сальбутамола в легких при ингаляции через небулайзер с помощью метода ингаляционной бронхосцинтиграфии с изотопом пирофосфата технеция. Использовалась радиодиагностическая система MB9100-9191/A (Венгрия), включающая гамма-камеру и персональный компьютер с программным обеспечением "Голд Рада+3.0", Россия. Ингаляцию изотопа ^{99m}Tc (активность 300 МБк) производили с помощью небулайзера *Pari LC* фирмы "Pari" (Германия) в течение 10 мин при скорости воздушного потока 10 л/мин. Активность гамма-излучения после ингаляции радиофармпрепарата (РФП) регистрировали на протяжении 30 мин, в режиме 1 кадр в 2 мин. Распределение РФП исследовали 2-кратно: накануне и на следующий день через 20 мин после ингаляции бронхолитика. У 10 больных исследовали распределение сальбутамола после ингаляции сальгима, у 8 — после ингаляции вентолина. Морфометрическую обработку производили с помощью программы *Image Tool* на персональной ЭВМ. Результаты распределения препаратов оценивались по разнице между накоплением РФП в различных анатомических областях до и после ингаляции бронхолитиков.

Анализ побочных эффектов и нежелательных реакций при использовании препаратов, содержащих сальбутамола, был проведен в соответствии с рекомендациями ФЦПДЛ МЗ РФ. Учитывались все возможные побочные и нежелательные реакции, возникающие при применении вентолина и сальгима.

Результаты

Для оценки распределения сальбутамола (сальгим и вентолин) была использована методика ингаляционной доставки РФП в легкие. В качестве РФП был использован изотоп ^{99m}Tc , связанный с альбумином. Учитывая вероятные бронхообструктивные реакции на ингаляционное введение носителя, увеличение размера частиц аэрозоля и высокую стоимость комплекса альбумин — РФП, нами был разработан и внедрен в клиническую практику модифицированный способ ингаляционной бронхосцинтиграфии с изотопом ^{99m}Tc без носителя [3]. Способ включал в себя определение накопления РФП в легочной ткани (статическая бронхосцинтиграфия). При статической бронхосцинтиграфии оценивалось накопление РФП (в %) в различных отделах легких, позволяющее визуализировать анатомические отделы. Объем ингалируемого РФП и площадь его распространения в легких принималось за 100%. Часть РФП задержи-

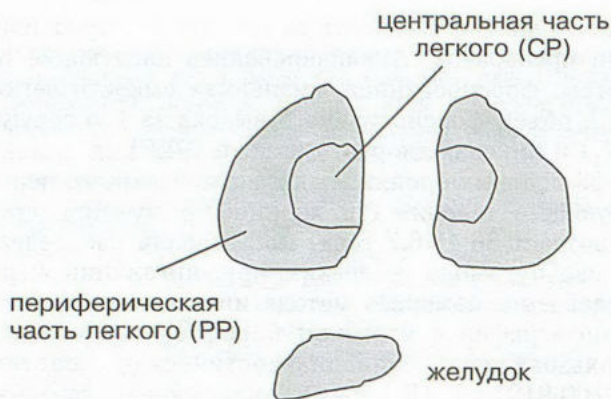


Рис.2. Схема распределения ^{99}Tc при ингаляционном введении по S.P.Newman и соавт. [4].

валась в ротовой полости при ингаляции, заглатывалась со слюной пациента и определялась в виде метки свечения в желудке (рис.2).

Результаты распределения сальгима и вентолина при ингаляции через небулайзер у больных легкой персистирующей формой бронхиальной астмы представлены в табл.1.

Таким образом, исследование распределение сальбутамола в дыхательных путях пациентов с легкой персистирующей формой бронхиальной астмы показало, что препарат при ингаляционном пути введения распределяется в равной степени в центральных и периферических отделах легких. При этом не отмечается различий в распределении сальгима и вентолина у обследованных больных.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность короткодействующих β_2 -адреномиметиков сальгима и вентолина в лечении обострения бронхиальной астмы на стационарном этапе при ингаляционном пути введения в течение 10 дней. Было получено, что улучшение клинической картины, оцениваемое по баллам, составило $6,9 \pm 2,5$ в группе пациентов, страдающих среднетяжелой формой бронхиальной астмы и получавших

вентолин, и $7,2 \pm 2,7$ в аналогичной группе пациентов, получавших сальгим. В то же время у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы, получавших вентолин, клиническая эффективность по сумме баллов составила $5,3 \pm 1,6$. У пациентов, получавших сальгим, — $5,0 \pm 1,8$ балла. Таким образом, было установлено, что в группах больных со среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы, получавших курсовое лечение различными препаратами сальбутамола, не имеется достоверных различий в эффективности купирования клинических симптомов бронхиальной астмы. При исследовании изменений показателей ФВД у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения через 15 мин после ингаляции сальбутамола отмечалось увеличение ОФВ₁ на $19,5 \pm 0,06\%$ (сальгим) и $18,9 \pm 0,08\%$ (вентолин). У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы коэффициент бронходилатации составил $13,5 \pm 0,08\%$ (сальгим) и $13,2 \pm 0,09\%$ (вентолин). При мониторинге показателей ФВД также не было получено статистически значимых различий при курсовом использовании сальгима и вентолина. Результаты исследования показателей ФВД у больных бронхиальной астмой, получавших различные препараты, содержащие сальбутамол, представлены в табл.2.

Анализ побочных эффектов и нежелательных реакций при использовании препаратов, содержащих сальбутамол, показал, что применение короткодействующего β_2 -адреномиметика на протяжении 10 дней в виде ингаляций через небулайзер может вызывать легкий тремор скелетной мускулатуры, который обычно наиболее выражен в руках и не требует отмены препарата. В случае использования сальгима этот побочный эффект наблюдался в 9 (1,28%) случаях, а при применении вентолина — в 1 (1,7%) случае. При ингаляционном применении сальгима у некоторых пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы отмечалось появление головной боли (3 случая) и незначительное компенсаторное увеличение ЧСС (12 случаев). У одного пациента после первой ингаляции сальгима развилась реакция гиперчувствительности (включающая ангионевротический отек, крапивницу и парадоксальный бронхоспазм).

У одного пациента с тяжелой формой бронхиальной астмы и декомпенсированным легочным сердцем

Таблица 1
Распределение сальбутамола (сальгим и вентолин) при ингаляции через небулайзер (сальгим), в % ($M \pm m$)

Зона легкого	Накопление РФП по сумме срезов (передняя и задняя)			
	сальгим (n=10)		вентолин (n=8)	
	правое легкое	левое легкое	правое легкое	левое легкое
Центральная часть	20,8±3,1	17±2,3	19,9±3,3	16±2,2
Периферическая часть	27,6±2,8	18±2,5	26,6±2,4	18±2,7
Орофарингеальная область и желудок	18±3,0		19,1±3,2	



Рис.3. Частота побочных реакций и эффектов при использовании сальгима.

Изменение показателей ФВД до и после курсового лечения различными препаратами сальбутамола у больных среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы ($M \pm m$)

Группа	FVC, %		FEV ₁ , %		PEF, %	
	до	после	до	после	до	после
Среднетяжелая форма бронхиальной астмы						
Сальгим (n=28)	65,9±4,8	80,7±5,4	68,3±4,2	75,5±5	70,4±11	80,6±6,3
Вентолин (n=20)	64,3±5,0	80,9±5,6	65,3±3,5	76,1±6,4	71,4±5,7	84,2±6,7
Тяжелая форма бронхиальной астмы						
Сальгим (n=25)	57,9±4,8	68,7±5,1	62,3±3,7	70,5±1,2	59,4±11	65,8±5,3
Вентолин (n=19)	56,3±5,2	67,9±5,2	64,3±3,4	73,2±3,4	60±4,9	69±5,6

на 2-й день ингаляции сальгима было отмечено развитие пароксизма мерцательной аритмии, потребовавшего отмены препарата. У 3 больных с тяжелой формой бронхиальной астмы на фоне ингаляции сальгима были отмечены нарушения сердечного ритма по типу суправентрикулярной экстрасистолии. Однако в этом случае не потребовалось отмены препарата. На фоне лечения сальгимом не было отмечено развития желудочковых нарушений ритма сердца и существенного повышения АД по данным суточного мониторирования. Таким образом, при использовании сальгима у 703 больных с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, в том числе и с сопутствующей фоновой патологией (ИБС, артериальная гипертония, хроническое легочное сердце и т. д.), побочные реакции и эффекты возникли у 29 пациентов (4,1% от общего числа больных) (рис.3). При этом отменить препарат потребовалось только у 2 пациентов (0,3% от общего числа больных).

Известно, что терапия агонистами β_2 -адренорецепторов может иногда вызывать гипокалиемию, повышение АД и усиление двигательной активности. В нашем исследовании применение сальгима и вентолина не приводило к развитию данных побочных реакций. Приведенные данные свидетельствуют о безопасности применения препаратов сальбутамола у больных с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе, однако детальное сравнение частоты побочных реакций и эффектов сальгима и вентолина не может быть осуществлено, так как в исследовании было включено слишком мало больных, получавших ингаляции вентолина.

Проведенное исследование показало, что использование короткодействующих β_2 -адреномиметиков саль-

гима и вентолина является эффективным и практически безопасным методом лечения обострения бронхиальной астмы, в том числе и тяжелой формы, на госпитальном этапе. Клиническая эффективность препаратов, параметры их распределения в бронхиальном дереве и улучшение показателей ФВД в ходе курсового лечения были практически одинаковыми. Однако при сопоставлении стоимости курсового лечения одного пациента отечественным препаратом сальбутамола сальгимом и его зарубежным аналогом вентолином следует отметить, что стоимость лечения сальгимом одного больного составила 67 руб., в то время как при использовании вентолина происходит значительное удорожание стоимости лечения до 209 руб.

Анализ проведенной работы свидетельствует, что отечественный бронхолитик сальгим является эффективным препаратом лечения бронхиальной астмы на госпитальном этапе, отвечает всем требованиям безопасности и при одинаковой эффективности обладает лучшим соотношением цена-качества, чем его зарубежные аналоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грант; 1998. 255-256.
2. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Универсум Паблшинг; 2000. 15-52.
3. Newman S.P. Characteristics of radiolabelled versus unlabeled formulations. J. Aerosol. Med. 1996; 9 (suppl.1): S37-S47.
4. Newman S.P., Pitcĳirni G.R., Hirst P.H. et al. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. Eur. Respir. J. 2000; 16: 178-183.

Поступила 23.04.02