

Сравнительная эффективность и безопасность β_2 -агонистов короткого действия на ранних стадиях ХОБЛ

А.В. Будневский

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности, приводящей к значительному социальному и экономическому ущербу. По прогнозам распространенность и ущерб от ХОБЛ будут увеличиваться, что связано с продолжающимся воздействием факторов риска, экологическими проблемами и общим старением населения мира.

В настоящее время ни одно из лекарственных средств, применяемых для лечения ХОБЛ, в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких. Основными препаратами для лечения ХОБЛ являются бронхолитики, применяемые по потребности или на регулярной основе для предупреждения и уменьшения симптомов и обострений. К ним относятся β_2 -агонисты, М-холинолитики и теофиллины.

При применении бронхолитиков в **дозированных аэрозольных ингаляторах (ДАИ)** пациенты часто совершают ошибки в технике ингаляции, которые значительно уменьшают доставку препарата в дистальные отделы дыхательных путей. Это оказывает негативное влияние на скорость наступления, продолжительность и выраженность бронхолитического эффекта. Основной проблемой при использовании ДАИ является сложность синхронизации вдоха и нажатия на баллончик, что приводит к снижению эффективности и безопасности бронхолитической терапии. Для решения этой проблемы были созданы ДАИ, активируемые вдохом (примером могут служить ингаляторы Легкое Дыхание). Действующим веществом **Саламола Эко Легкое Дыхание (СЭЛД)** является β_2 -агонист **короткого действия (КД)** сальбутамол. В настоящее время в России известны результаты лишь единичных исследований по применению СЭЛД при бронхиальной астме и ХОБЛ.

Целью нашего исследования стало изучение эффективности, безопасности и удобства применения у больных ХОБЛ β_2 -агонистов КД в различных ингаляционных устройствах (обычный ДАИ и активируемый вдохом ДАИ Легкое

Дыхание) в режиме по потребности и при проведении бронходилатационной пробы.

Материал и методы

В сравнительное рандомизированное перекрестное исследование в параллельных группах включали пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) >50% от должного), нуждающихся в терапии β_2 -агонистами КД в форме ДАИ. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании жалоб, анамнестических данных о воздействии факторов риска и наличия бронхиальной обструкции – отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких <70%. Диагноз ХОБЛ должен был быть установлен как минимум за 6 мес до включения в исследование.

Критериями исключения из исследования служили: бронхиальная астма и атопия, тяжелые обострения ХОБЛ в течение последнего года, необходимость регулярного приема других бронхолитических препаратов (кроме β_2 -агонистов КД и ипратропия бромид) или системных глюкокортикостероидов, прием β -блокаторов, непереносимость исследуемых лекарственных препаратов, тяжелые сопутствующие заболевания.

На первом визите (M0) пациенты подписывали информированное согласие, врачом проводилось физикальное обследование и исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой (400 мкг сальбутамола/фенотерола). По усмотрению специалиста назначались ипратропия бромид и/или β_2 -агонист КД в режиме по потребности или регулярно в зависимости от тяжести заболевания. Далее визиты проводили с интервалом 1 мес.

На визите M1 пациентам 1-й группы назначали сальбутамол (Саламол Эко Легкое Дыхание), а пациентам 2-й группы – фенотерол (Беротек Н). В дополнение к перечисленным методам обследования регистрировалась ЭКГ, пациенты оценивали выраженность одышки с помощью **визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)** и обучались технике ингаляции.

На визите M2 наряду с клинико-инструментальным обследованием происходила замена β_2 -агониста КД (в 1-й группе на фенотерол, а во 2-й – на сальбутамол), оце-

Андрей Валериевич Будневский – профессор, кафедра семейной медицины Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

нивались правильность техники ингаляции и **нежелательные эффекты** (НЭ) терапии.

Техника ингаляции обычным ДАИ оценивалась врачом по следующим этапам (правильно – 1 балл, неправильно – 0 баллов):

- снять колпачок с ингалятора;
- держать баллончик донным концом вверх;
- сделать выдох;
- слегка запрокинуть голову назад;
- обхватить губами мундштук ингалятора;
- сделать глубокий вдох, одновременно нажимая на дно ингалятора;
- задержать дыхание на высоте вдоха на 10 с;
- сделать медленный выдох;
- закрыть ингалятор колпачком.

Для ингалятора Легкое Дыхание этапы были аналогичными, но при ингаляции не следовало класть палец на дно ингалятора и нажимать на него. Максимальная сумма для каждого из ингаляторов составляла 9 баллов.

НЭ регистрировались в специальной карте, где указывалась дата их возникновения и выраженность, а также возможная связь с приемом исследуемого препарата. Анализировалась динамика артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

На визите МЗ в дополнение к этому пациенты оценивали эффективность и удобство использования сравниваемых препаратов, а также предпочтения в выборе ингалятора.

При оценке эффективности терапии помимо динамики ОФВ₁ учитывали наличие симптомов со стороны органов дыхания (кашель, продукция мокроты, усиление одышки), аускультативную картину в легких, частоту использования бронхолитика, субъективную оценку пациентами быстроты наступления и продолжительности бронхолитического эффекта и степень выраженности одышки по ВАШ.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 60 пациентов с ХОБЛ. Клинико-инструментальная характеристика групп представлена в табл. 1. В 1-й группе окончили исследование 26 человек, во 2-й группе – 24 человека.

Преждевременно из исследования вышли 10 человек (табл. 2). Причинами выбытия были нежелание пациента продолжать исследование, несоблюдение рекомендаций лечащего врача, а также 1 случай обострения ХОБЛ, потребовавший назначения системных глюкокортикостероидов и антибактериальной терапии.

До включения в исследование большинство больных использовали β_2 -агонисты КД или ипратропия бромид (68%), реже – комбинированный препарат Беродуал Н (20%) или теофиллины (12%). Средняя продолжительность бронхолитической терапии составила 3,2 года, а суточная потребность в β_2 -агонистах КД – 3,8 дозы в сутки.

При анализе динамики респираторных симптомов у пациентов за время исследования не было выявлено достоверных различий в зависимости от используемого β_2 -аго-

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика групп больных

Характеристики	1-я группа, n = 26	2-я группа, n = 24
Возраст, годы	51,2 ± 1,1	51,0 ± 1,3
Мужчины/женщины	19/7	16/8
ХОБЛ		
I стадия	9	7
II стадия	17	17
Длительность бронхолитической терапии	3,1 ± 0,4	3,3 ± 0,4
Потребность в β_2 -агонистах КД, доз в сутки	3,9 ± 0,4	3,6 ± 0,5
Частота обострений ХОБЛ в год	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2
ОФВ ₁ , % от должного	68,5 ± 2,6	68,8 ± 1,4
Частота дыхания в 1 мин	17,5 ± 0,3	17,2 ± 0,2
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,6 ± 2,3	126,0 ± 2,5
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 ± 1,2	79,8 ± 1,2
ЧСС в 1 мин	73,8 ± 1,8	72,1 ± 2,0

Таблица 2. Причины выбытия больных из исследования

Причины выбытия	Группа и лечебный период			
	1-я группа		2-я группа	
	сальбутамол	фенотерол	фенотерол	сальбутамол
Желание пациента	2	1	2	2
Несоблюдение рекомендаций врача	–	–	2	–
Серьезные нежелательные явления	–	–	–	–
Обострение ХОБЛ	1	–	–	–

ниста КД (табл. 3). Исключением служит оценка больными одышки по ВАШ: во 2-й группе использование последовательно фенотерола и СЭЛД привело к достоверному снижению выраженности одышки к визитам М2 и М3 (рис. 1). Отсутствие значимой динамики клинических показателей свя-

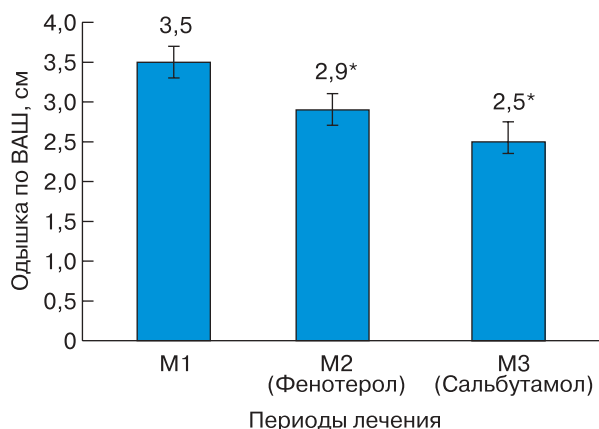


Рис. 1. Динамика выраженности одышки у больных 2-й группы. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика клинических показателей у больных ХОБЛ на фоне лечения

Показатели	Визиты					
	М1		М2		М3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа (сальбутамол)	2-я группа (фенотерол)	1-я группа (фенотерол)	2-я группа (сальбутамол)
Частота дыхания в 1 мин	17,6 ± 0,3	17,4 ± 0,3	17,0 ± 0,3	17,3 ± 0,2	17,2 ± 0,2	17,4 ± 0,2
Наличие респираторных симптомов в течение дня [#]	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,2
Число пациентов с наличием хрипов при аускультации легких	17	18	23	22	21	21
Потребность в β ₂ -агонистах КД, доз в сутки	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,4	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,2
Выраженность одышки по ВАШ, см	2,4 ± 0,2	3,5 ± 0,3*	2,4 ± 0,1	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,2
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,3 ± 1,9	129,1 ± 2,0	126,9 ± 2,1	130,5 ± 1,8	128,0 ± 1,2	127,5 ± 1,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,8 ± 1,2	81,7 ± 1,5	80,7 ± 1,4	79,6 ± 1,0	78,8 ± 1,2	80,8 ± 1,3
ЧСС в 1 мин	75,3 ± 1,4	79,6 ± 2,2	71,7 ± 1,3	84,8 ± 1,9*	83,0 ± 1,5	78,6 ± 1,5*

[#] Кашель, продукция мокроты, усиление одышки – по 1 баллу, отсутствие – 0 баллов.

* Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика ОФВ₁ при проведении бронхолитической пробы

Показатели	Визиты					
	М1		М2		М3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Бронхолитик, доза	Фенотерол, 400 мкг	Сальбутамол, 400 мкг	Фенотерол, 400 мкг	Сальбутамол, 400 мкг	Сальбутамол, 400 мкг	Фенотерол, 400 мкг
ОФВ ₁ исходно, % от должного	68,5 ± 2,6	69,8 ± 2,4	68,8 ± 2,5	68,3 ± 2,0	69,2 ± 2,4	69,2 ± 2,1
ОФВ ₁ через 15 мин, % от должного	73,7 ± 2,6	74,9 ± 2,3	71,9 ± 2,3	74,2 ± 2,4	73,5 ± 2,1	72,4 ± 2,3
ОФВ ₁ через 30 мин, % от должного	74,5 ± 2,5	76,3 ± 2,2*	72,6 ± 2,1	75,6 ± 2,2*	74,2 ± 2,2	74,4 ± 2,2

* Прирост ОФВ₁ достоверен, $p < 0,05$.

зано с относительно стабильным течением заболевания во время исследования.

На фоне терапии фенотеролом отмечалась достоверно более высокая ЧСС, чем при использовании СЭЛД (см. табл. 3).

При проведении бронхолитической пробы было выявлено достоверное повышение ОФВ₁ во 2-й группе через 30 мин после ингаляции сальбутамола в точках М1 и М2 (табл. 4). В остальных случаях прирост ОФВ₁ не был достоверным.

Оценивая правильность использования обычного ДАИ и СЭЛД, мы выявили достоверно более высокий балл в обеих группах больных на этапе использования СЭЛД (рис. 2).

Аналогичная закономерность установлена и в отношении мнения больных об удобстве применения СЭЛД и обычного ДАИ (рис. 3). В обеих группах достоверно большему числу больных было легче пользоваться СЭЛД, чем обычным ДАИ ($p < 0,002$).

Оценка эффективности СЭЛД и ДАИ фенотерола, произведенная пациентами и врачами в конце исследования,

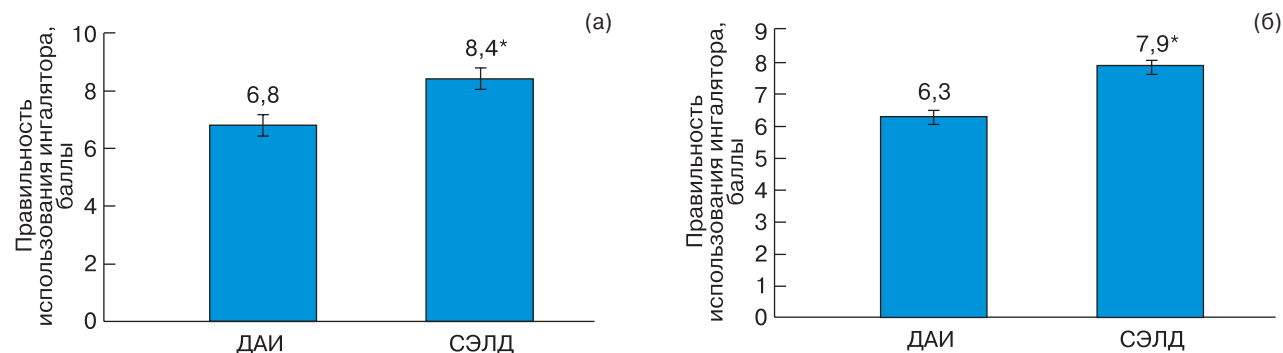


Рис. 2. Правильность использования СЭЛД и обычного ДАИ в первой группе (а) и во второй группе (б). * – различия достоверны, $p < 0,05$.

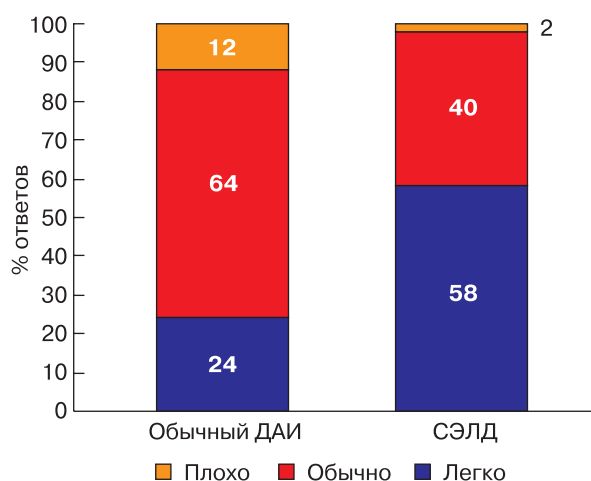


Рис. 3. Оценка пациентами удобства использования обычного ДАИ и СЭЛД (% ответов).

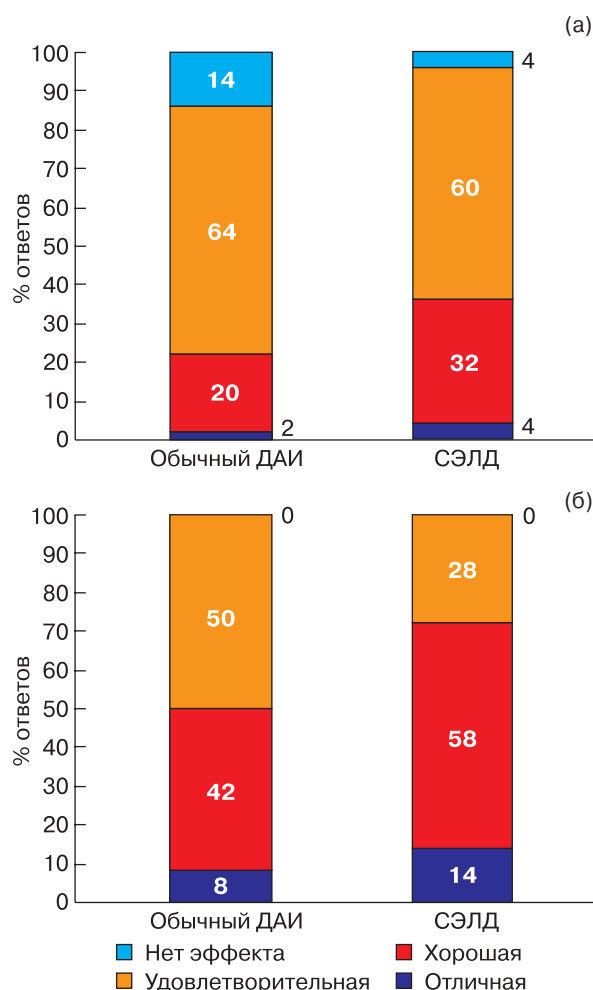


Рис. 4. Оценка пациентами (а) и врачами (б) эффективности обычного ДАИ фенотерола и СЭЛД (% ответов).

представлена на рис. 4. Больные ХОБЛ оценивали эффективность препаратов в целом несколько ниже, чем специалисты. Сравнивая полученные нами результаты с данными Всероссийской программы СВОБОДА (Е.И. Шмелев, 2007), необходимо отметить меньший процент высоких оценок, поставленных ингаляторам больными в нашем исследовании. Это, вероятно, 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 (больных ХОБЛ было 28%).

Анализируя НЭ, возникавшие при терапии β_2 -агонистами КД, необходимо отметить умеренную тахикардию, транзиторное повышение АД, тремор и головную боль. При приеме фенотерола они регистрировались у 10 (38,5%) пациентов 1-й группы и 12 (50%) пациентов 2-й группы, при использовании сальбутамола – у 3 (11,5%) и 4 (16,7%) больных ($p < 0,05$).

Как указывают эксперты рабочей группы GOLD, техника ингаляции является одним из важнейших факторов, определяющих эффективность применения ингаляционных бронхолитиков у больных ХОБЛ. Больные ХОБЛ имеют проблемы с координацией дыхательного 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 НЭ от приема не только бронхолитиков, но и других лекарственных средств в старших возрастных группах встречаются достоверно чаще, при этом наибольшую опасность представляют НЭ со стороны сердечно-сосудистой системы. Для решения этой проблемы следует использовать наиболее безопасные бронхолитики с помощью легких в обращении ингаляционных устройств (например, Саламол Эко Легкое Дыхание).

В результате проведенного исследования можно сделать следующие **выводы**:

- β_2 -агонисты КД фенотерол и сальбутамола (Саламол Эко Легкое Дыхание) достаточно эффективно контролируют клинические симптомы со стороны органов дыхания у больных на ранних стадиях ХОБЛ;
- использование при ХОБЛ Саламола Эко Легкое Дыхание характеризуется достоверно меньшей частотой нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы;
- больные ХОБЛ допускают меньшее число ошибок при использовании Саламола Эко Легкое Дыхание по сравнению с обычным ДАИ, что позволяет рекомендовать Саламол Эко Легкое Дыхание в качестве эффективного и безопасного средства бронхолитической терапии. ●