

Новые подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких

Исмаилзаде Дж.М.

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Новые подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких. Исмаилзаде Дж.М.

Цель исследования - определить влияние пролонгированного β_2 -агониста сальметерола (Серевент) и фиксированной комбинации пролонгированного β_2 -агониста с ингаляционным ГКС сальметерол/флутиказон пропионат (Серетид) с использованием противовоспалительного препарата фенспирида (Эреспал) на изучение эффективности лечения больных стабильной ХОБЛ 2-3 стадий. В исследование были включены 90 пациентов больных ХОБЛ 2-3 стадий. Медиана возраста составляла 40-75 лет. Пациенты были рандомизированы на 4 параллельные группы: основная группа (22 чел.) ХОБЛ 2 стадий получала Серевент+Эреспал, группа сравнения (23 чел.) получала только Серевент, основная группа (22 чел.) ХОБЛ 3 стадий получала Серетид+Эреспал, а группа сравнения только (23 чел.) только Серетид. Диагноз ХОБЛ ставили на основании критериев программы GOLD (2007). Проводились физикальные обследования больного, определение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности современного общества и представляет собой значительную и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению (1).

Эффективность лечебных мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления как главного звена в патогенезе ХОБЛ (2). Классическая терапия ХОБЛ в настоящее время не располагает методами, способными тормозить прогрессирование болезни (3). В глобальной инициативе GOLD пересмотра 2007 г. эксперты отмечают, что исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, - одно из важнейших направлений исследований. Среди современных средств воздействия на аномальный воспалительный процесс при ХОБЛ особое место занимает препарат фенспирид (Эреспал).

Цель исследования

– определить влияние пролонгированного β_2 -агониста сальметерола (Серевент) и фиксированной комбинации пролонгированного β_2 -агониста с ингаляционным ГКС сальметерол/ флутиказон пропионат (Серетид) с использованием противовоспалительного препарата фенспирида (Эреспал) на изучение эффективности лечения больных стабильной ХОБЛ 2-3 стадии

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены (на 1-м визите) 90 пациентов больных ХОБЛ 2-3 стадий. В ходе наблюдения пациенты оценивались в 4 параллельных группах. На 2-м визите (В2) все включенные в исследование пациенты были рандомизированы по группам: больные со 2-й стадией ХОБЛ – 23 – в основную группу, получавшие Серевент в дозе 100 мкг в сутки и Эреспал в дозе 160 мг в день, 22 – в группу сравнения (получавшие только Серевент); больные с 3-й стадией ХОБЛ – 23 – основную группу (Серетид, 100/1000 мкг в сутки + Эреспал), 22 – в группу сравнения (получавшие только Серетид). Все больные, включенные в исследование, прошли полный курс терапии и завершили исследование в соответствии с протоколом. Период лечения продолжался 6 мес. и включал в себя 3 визита:

3-й визит (В3) – после 1-го мес. лечения: 30 дней \pm 3 дня;

4-й визит (В4) – после 3-го мес. лечения: 90 \pm 7 дней;

ФВД, рентгенография легких. Лабораторные исследования крови включали общий анализ крови, мокроты, определения общего уровня IgE в сыворотке крови, а также IL-4, 8, TNF- α в бронхальвеолярной лаважной жидкости и индуцированной мокроте.

В группе Эреспала к концу исследования достоверно уменьшился кашель, улучшился ОФВ₁. В группе сравнения отмечалась тенденция к улучшению этих показателей, но без статистической достоверности. Число и длительность обострений в группе Эреспала были ниже, чем в группе сравнения. Качество жизни в группе Эреспала достоверно улучшилось по всем показателям. Таким образом, при использовании Эреспала происходит уменьшение выраженности кашля, замедляется снижение ОФВ₁, улучшается качество жизни пациентов.

Полученные результаты подтверждают целесообразность систематического использования Эреспала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-3 стадий.

5-й визит (В5) – после 6-го мес. лечения: 180 \pm 7 дней.

Кроме того, всем пациентом ежедневно в дневнике пациента проводилась оценка выраженности клинических симптомов ХОБЛ. Медицинский персонал следил за полнотой заполнения дневника, просматривая его на каждом визите. Рассматривались следующие симптомы: кашель, характер отхождения мокроты, ее количество и характеристика, затруднение дыхания (одышка).

Инструментальные и функциональные методы исследования. В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая одышку, кашель, выделение мокроты, выраженность свистящих хрипов, параметров функции внешнего дыхания (ФВД), бронхоскопическое исследование с последующим цитологическим и бактериологическим анализом бронхоальвеолярной лаважной (БАЛ) жидкости и индуцированной мокроты (ИМ), а также цитокинового спектра БАЛ жидкости и ИМ.

Содержание цитокинов (интерлейкинов IL-4,8, TNF- α), определялось с помощью иммуноферментного анализа на вертикальном фотометре Multiskan MCC-340 (450 нм) с использованием тест-систем Pro Con (Россия). Полученные величины выражались в нг/мл.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировались с помощью спирографа Microspiro-GP (Япония). После записи спирограммы определялись следующие показатели: пиковая скорость выдоха (ПСВ), ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ. Проводился бронходилатационный тест с применением 200-800 мкг сальбутамола на показатель ОФВ₁ [3]. Для расчета бронходилатационного ответа в соответствии с рекомендациями использовался параметр ОФВ₁ [3].

Исследование индуцированной мокроты. Индуцированную мокроту получали путем ингаляции 3-5% гипертонического раствора с помощью ультразвукового небулайзера по методу I. Pin, P.G.Gibson (1992) в модификации Т.А. Popov, М.М. Pizzichini, E. Pizzichini (1995)(4).

Результаты и обсуждения.

Все клинические, функциональные, иммунологические показатели системного и местного значения были изучены в динамике - исходно через 4, 12 и 24 нед. терапии в двух режимах фармакотерапии. Результаты клинического наблюдения показали, что у больных ХОБЛ 2 стадии при применении лечения в режиме Серевент+Эреспал происходило значительное уменьшения выраженности кашлевого синдрома и одышки уже к 4-й неделе от начала лечения. Отмечено значительное уменьшение коли-

чество свистящих хрипов на фоне комбинированной терапии. У больных ХОБЛ, лечившихся в режиме монотерапии Серевентом, также было отмечено улучшение клинических показателей заболевания. Однако наиболее значительный клинический эффект отмечался у больных, получавших комбинированную терапию.

Основным и существенным проявлением ХОБЛ с функциональных позиций является неуклонное уменьшение ОФВ₁. Результаты проведенного исследования и диагностического наблюдения за больными подтвердили, что под влиянием Эреспала происходит улучшение этого показателя. В группах Серевент+Эреспал и Серети+Эреспал отмечен прирост на 8,7% и 6,8% соответственно, в то же время в группах больных Серевент+Серетид существенное увеличение ОФВ₁ в течение полугодового периода терапии было отмечено только в группе Серетид – на 5,0%. Данный факт может быть подтверждением предположения о принципиальной возможности Эреспала воздействовать на ключевой механизм прогрессирования ХОБЛ – хроническое воспаление, что проявляется торможением процесса утраты ОФВ₁.

Добавление к проводимой терапии Эреспала приводило к значимому уменьшению частоты обострений ХОБЛ. Обострения ХОБЛ 2 стадии в режиме терапии Серевент+Эреспал были зарегистрированы у 8 (34,8%) пациентов, в то же время у больных этой группы в режиме монотерапии Серевентом обострение наблюдалось у 10 (45,5%, $p < 0,05$) пациентов.

У больных ХОБЛ 3-й стадии за время наблюдения обострения заболевания в режиме терапии Серетид+Эреспал было зафиксировано у 9 (39,1%) пациентов, в режиме терапии Серетид у 12 (54,5%, $p < 0,05$) пациентов, что еще раз свидетельствует о благоприятном влиянии Эреспала на клиническое течение и компоненты хронического воспаления больных ХОБЛ.

Полученные данные свидетельствовали о благоприятном влиянии комбинированной терапии на компоненты хронического воспаления в бронхолегочной системе. У обеих групп пациентов ХОБЛ добавление к проводимой терапии Эреспала приводило к значительному уменьшению числа воспалительных клеток в индуцированной мокроте и БАЛ жидкости. У больных ХОБЛ 2 стадии в режиме терапии Серевент+Эреспал отмечалось значительное уменьшение содержания нейтрофильных гранулоцитов в индуцированной мокроте (до $23,8 \pm 4,31\%$, исходно $34,1 \pm 5,26\%$, $p < 0,05$), уменьшение указанного показателя на фоне монотерапии Серевентом была незначительным (до $28,9 \pm 4,16\%$, исходно $34,2 \pm 5,19\%$, $p > 0,05$). У больных ХОБЛ 3 стадии в режиме терапии Серетид+Эреспал также отмечалось значительное снижение числа нейтрофилов (до $30,9 \pm 5,28\%$, исходно $41,2 \pm 4,98\%$, $p < 0,05$), в режиме терапии Серетидом число нейтрофилов в индуцированной мокроте уменьшилось незначительно (до $36,7 \pm 4,75\%$, исходно $41,3 \pm 4,76\%$, $p > 0,05$). Применение различных режимов фармакотерапии не приводило к существенному изменению содержания альвеолярных макрофагов и лимфоцитов в индуцированной мокроте и БАЛ жидкости, что свидетельствует о ведущей роли в формировании и прогрессировании хронического воспалительного процесса в бронхах и легких нейтрофильных гранулоцитов. На фоне проводимой комбинированной терапии значительное уменьшение содержания нейтрофилов в индуцированной мокроте и БАЛ жидкости одновременно сопровождалось значительным улучшением клинического течения и функционального статуса больных ХОБЛ.

Проведенная комбинированная терапия наряду со значительным уменьшением числа воспалительных клеток в индуцированной мокроте и БАЛ жидкости одновременно оказывало благоприятное влияние на цитокиновый спектр указанных биологических жидкостей. У больных ХОБЛ 2 стадии в режиме терапии Серевент + Эреспал была значительно снижена концентрация IL-8 в индуцированной мокроте (до $20,4 \pm 2,16$ нг/мл, исходно $31,6 \pm 2,21$ нг/мл, $p < 0,05$) и в БАЛ жидкости (до $19,6 \pm 2,26$ нг/мл, исходно $30,8 \pm 2,29$ нг/мл $p < 0,05$) в режиме терапии Серевентом содержание указанного цитокина снизилось незначительно в индуцированной мокроте до $27,6 \pm 1,19$ нг/мл (исходно $30,8 \pm 2,29$ нг/мл $p > 0,05$) и в БАЛ жидкости до $26,9 \pm 1,28$

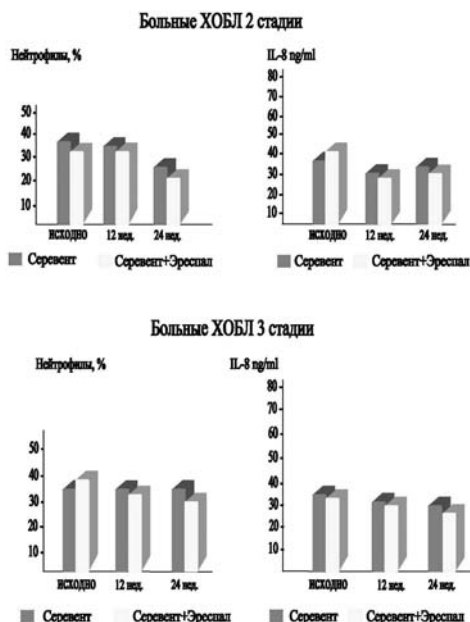


Рис. Динамика изменений нейтрофилов и IL-8 в индуцированной мокроте у обследованных больных.

нг/мл (исходно $30,7 \pm 2,25$ нг/мл, $p > 0,05$). У больных ХОБЛ 3-й стадии комбинированная терапия в режиме Серетид + Эреспал способствовала заключительному снижению содержания IL-8 в индуцированной мокроте до $25,6 \pm 2,13$ нг/мл (исходно $34,7 \pm 2,16$ нг/мл $p < 0,05$) и в БАЛ жидкости до $26,7 \pm 1,97$ нг (исходно, $35,4 \pm 1,87$ $p < 0,05$), в режиме терапии Серетидом концентрация IL-8 в индуцированной мокроте снижалась до незначительных значений: $30,3 \pm 2,27$ нг/мл (исходно $34,7 \pm 2,16$ нг/мл, $p < 0,05$). На фоне терапии Серетидом 24 нед. срок наблюдения за больными показало, что фиксированная комбинация салметерола/флутиказона оказывает незначительное влияние на уровень провоспалительного цитокина IL-8 (рис.)

Заключение

Таким образом, в результате проведенного диагностического наблюдения основных клинико-функциональных и лабораторных показателей можно заключить, что у больных ХОБЛ 2 и 3 стадий добавление противовоспалительного препарата Эреспала к длительно действующему β_2 -агонисту Серевенту и фиксированной комбинации Серетид приводит к значительному улучшению клинических проявлений, уменьшению частоты обострений, улучшению качества жизни и функционального статуса пациентов. Проводимая комбинированная терапия способствует более значительному снижению числа воспалительных клеток в дыхательных путях, в частности, нейтрофилов, что в свою очередь одновременно сопровождается улучшением клинического и функционального статуса больных ХОБЛ 2 и 3 стадий.

Включение Эреспала в ингаляционную терапию у обеих групп пациентов ХОБЛ приводило к значительному снижению провоспалительного цитокина IL-8 в индуцированной мокроте и БАЛ жидкости, что еще раз свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте Эреспала на клеточном и молекулярном уровне.

Литература

1. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ // *Пульмонология* 2007, №5, 88-93.
2. Лечение заболеваний дыхательных путей. Эреспал (фенспирид). Научное досье. Материалы фармацевтической группы Сервье. Октябрь, 2005, 23 с.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М., 2004.
4. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Etthimiadis A. et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 308-317.