

УДК: 616.248-085

**С. М. Москаленко**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

# Клинико-функциональная эффективность тиотропия бромид в комплексном лечении тяжелой персистирующей бронхиальной астмы

**Ключевые слова:** тяжелая персистирующая бронхиальная астма, тиотропия бромид, ингаляционный кортикостероид,  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия.

В настоящее время для достижения контроля бронхиальной астмы (БА) национальными и международными консенсусами рекомендуется применение комбинированных препаратов, в состав которых входят ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) и  $\beta_2$ -агонисты пролонгированного действия [5, 10, 12, 19, 20]. Так, в ряде международных исследований была показана высокая эффективность такого сочетания препаратов в достижении контроля БА, уменьшении частоты и тяжести обострений [3, 10–12, 15, 19].

Однако существует категория больных, у которых, несмотря на адекватную противовоспалительную терапию, сохраняются клинические, функциональные и лабораторные признаки астмы. Это пациенты с тяжелой персистирующей БА (согласно приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128), на которую приходится около 5–10 % всех случаев заболевания, приводящей к существенному нарушению качества жизни больных, инвалидизации и значительным экономическим затратам на лечение [3, 5, 9, 11, 18, 21].

Характерные признаки тяжелой БА: постоянное наличие дневных симптомов, частые обострения, частые ночные симптомы, ограничения физической активности,  $\text{ОФВ}_1$  или  $\text{ПОС}_{\text{выд}} < 60\%$  от должных величин, суточные колебания  $\text{ПОС}_{\text{выд}}$  или  $\text{ОФВ}_1 > 30\%$ , увеличение частоты использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (более 8 ингаляций на протяжении суток), количества курсов приема пероральных ГКС (более 2–3 раз в год), а также частые обращения за скорой помощью [11, 15].

В функциональном плане признаками тяжелой БА являются отсутствие полной обратимости и в разной мере фиксированная бронхообструкция, ускоренное

падение  $\text{ОФВ}_1$ , увеличение спонтанной или индуцированной гиперреактивности бронхов, суточная вариабельность  $\text{ОФВ}_1$ , снижение ответа на  $\beta_2$ -агонисты [9, 13, 14, 16, 17, 22]. Это связано с тем, что у пациентов с тяжелой БА в результате продолжительного течения заболевания со временем развиваются органические изменения в стенке бронхов, присоединяется необратимая обструкция, усиливается влияние парасимпатической вегетативной нервной системы [15–18, 22]. У этих больных также наблюдается падение эластичной отдачи легких, что проявляется коллапсом мелких бронхов и ведет к увеличению сопротивления дыхательных путей, развитию легочной гиперинфляции, усилению одышки и снижению толерантности к физической нагрузке [14, 15, 21, 22].

В индуцированной мокроте этой группы пациентов повышается содержание как эозинофилов, так и нейтрофилов, т.е. происходят патофизиологические изменения, характерные больше для хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) [1, 9, 13, 14, 17, 18]. В связи с этим патогенетически обоснованным может быть добавление лечебных схем, применяемых при ХОЗЛ, в частности плановой терапии холинолитиками [15–18, 22].

Холинолитики блокируют мускариновые рецепторы гладких мышц трахеобронхиального дерева, предупреждают и угнетают стимулированную повышенным тонусом *n. vagus* эндогенную бронхообструкцию, блокируют рефлекторный бронхоспазм, связанный с действием курения, промышленных и бытовых триггеров, уменьшают секрецию желез слизистой оболочки бронхов [4, 7, 8, 11, 20].

Представленная данными доказательной медицины эффективность применения тиотропия бромид в лечении ХОЗЛ подтолкнула авторов применить этот препарат в комплексе базисной терапии больных с тяжелой БА, изучить его дополнительный бронхолитический и противовоспалительный эффекты.

**Цель** исследования: изучить клинико-функциональную эффективность комплексной терапии больных с тяжелой персистирующей БА с применением комбинированного препарата (сальметерол/флутиказона пропионат) и тиотропия бромид.

### Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 30 больных тяжелой БА вне обострения в возрасте 37–75 лет (мужчин – 12, женщин – 18) с  $ОФВ_1 < 60\%$  от должных и положительным тестом на обратимость бронхообструкции, которые находились на амбулаторном лечении в ГУ «Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины».

Группу I составили 7 мужчин и 8 женщин, средний возраст –  $(56,3 \pm 2,6)$  года; средняя продолжительность заболевания –  $(15,9 \pm 1,4)$  года; стаж курения –  $(13,7 \pm 1,9)$  пачко/лет, большинство отказались от курения сразу после начала заболевания; средний показатель  $FEV_1$  составил  $(43,6 \pm 2,8)\%$  от должных.

Группу II составили 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст –  $(55,7 \pm 2,4)$  года; средняя продолжительность заболевания –  $(15,6 \pm 1,5)$  года; стаж курения –  $(12,8 \pm 1,8)$  пачко/лет; средний показатель  $FEV_1$  –  $(48,1 \pm 2,8)\%$  от должных.

После 2 недельного периода вымывания (флутиказона пропионатом 125 мкг – по 2 ингаляции (250 мкг) 2 раза в сутки,  $\beta_2$ -агонист короткого действия сальбутамол – по требованию) больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для дальнейшего курса лечения на протяжении 2 месяцев.

Исследовали динамику клинических симптомов заболевания (астма-счет, потребность в  $\beta_2$ -агонистах

короткого действия по дневнику самонаблюдения); показатели функции внешнего дыхания (спирометрия с анализом кривой «поток–объем» форсированного выдоха и общая плетизмография тела на аппарате «MasterLab», «Erich Jaeger», сила дыхательных мышц («MasterScope», «Erich Jaeger»); показания  $ПОС_{выд}$  утром и в конце дня.

Было установлено, что включение тиотропия бромид в комплексную противовоспалительную терапию больных с тяжелой персистирующей БА с применением комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионат на протяжении 2 месяцев оказалось более эффективной схемой в сравнении с монотерапией сальметерол/флутиказона пропионатом. Так, согласно анализу дневников самонаблюдения у пациентов I группы достоверно ( $p < 0,01$ ) относительно исходных данных уменьшились: количество ночных симптомов – с  $(1,99 \pm 0,06)$  до  $(0,82 \pm 0,06)$ ; утренняя скованность грудной клетки – с  $(1,63 \pm 0,07)$  до  $(0,73 \pm 0,05)$ ; количество дневных симптомов – с  $(2,35 \pm 0,06)$  до  $(1,19 \pm 0,06)$ ; кашель – с  $(1,86 \pm 0,05)$  до  $(1,01 \pm 0,08)$ ; средний счет одышки – с  $(3,3 \pm 0,3)$  до  $(1,5 \pm 0,3)$ . Достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшилась потребность в бронхолитиках короткого действия – с  $(3,9 \pm 0,6)$  в начале до  $(1,5 \pm 0,2)$  раз после курса лечения (рис. 1).

Во II группе больных в ходе лечения достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшились: ночные симптомы – с  $(1,91 \pm 0,13)$  до  $(1,46 \pm 0,11)$ ; дневные симптомы – с  $(1,91 \pm 0,11)$  до  $(1,39 \pm 0,10)$ ; средний счет одышки – с  $(1,8 \pm 0,2)$  до  $(1,2 \pm 0,2)$ . Другие показатели – утренняя скованность грудной клетки, кашель на протяжении дня, а также количество ингаляций  $\beta_2$ -агонистов – имели лишь тенденцию к уменьшению. Динамика клинических показателей у больных обеих групп по данным дневника самонаблюдения представлена на рисунке 2.

У пациентов I группы, в комплексной терапии которых применялся тиотропия бромид, наблюдалось более выраженное уменьшение признаков гипервдутия

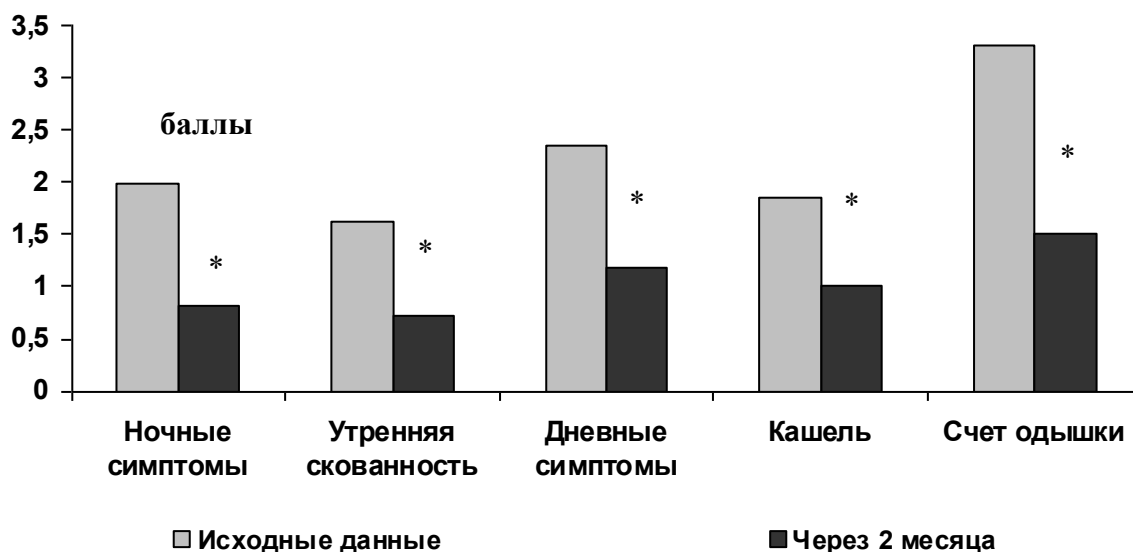


Рис. 1. Динамика клинических симптомов БА на фоне лечения с использованием сальметерол/флутиказона пропионата и тиотропия бромид (\* –  $p < 0,01$  относительно исходных данных)

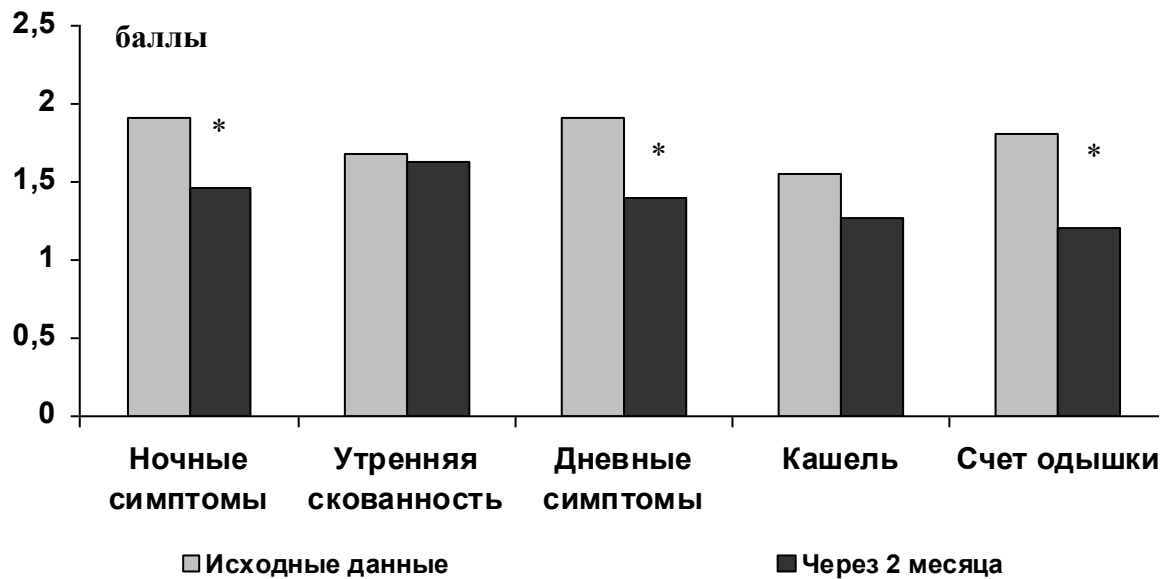


Рис. 2. Динамика клинических симптомов БА на фоне лечения с использованием сальметерол/флутиказона пропионата (\* –  $p < 0,01$  относительно исходных данных)

легких, улучшение структуры общей емкости легких: уменьшились показатели внутригрудного газового объема, остаточного объема легких, наблюдалась тенденция к снижению бронхиального сопротивления.

Анализ полученных данных показал статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение емкости вдоха (IC), в конце лечения оно составило 44,2 % в сравнении с изменениями в группе II.

Подобная положительная динамика отмечалась также среди показателей бронхиальной проходимости. Так,  $FEV_1$  уже по окончании 1-го месяца лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился по сравнению с исходом с ( $42,4 \pm 4,1$ ) до ( $52,1 \pm 3,7$ ) % и в большей степени

по окончании курса лечения – до ( $59,3 \pm 4,8$ ) %. Статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к исходным показателям увеличились:  $FEF_{50}$  – с ( $22,2 \pm 3,2$ ) до ( $33,7 \pm 4,0$ ) % через 1 месяц лечения и до ( $37,5 \pm 5,4$ ) % в конце исследуемого курса лечения;  $FEF_{25}$  – с ( $21,5 \pm 2,0$ ) до ( $33,2 \pm 3,8$ ) % ( $p < 0,05$ ) через 1 месяц и до ( $36,2 \pm 4,1$ ) % ( $p < 0,05$ ) по окончании исследования; бронхиальная проходимость на уровне 75–85 % ФЖЕЛ до конца первого месяца лечения увеличилась на 60 %, а по окончании исследуемого курса – практически вдвое (рис. 3).

Соотношение  $FEV_1/FVC$  также изменилось ( $p < 0,05$ ) через 2 месяца лечения с ( $59,0 \pm 1,1$ ) до ( $77,2 \pm 1,4$ ) %.

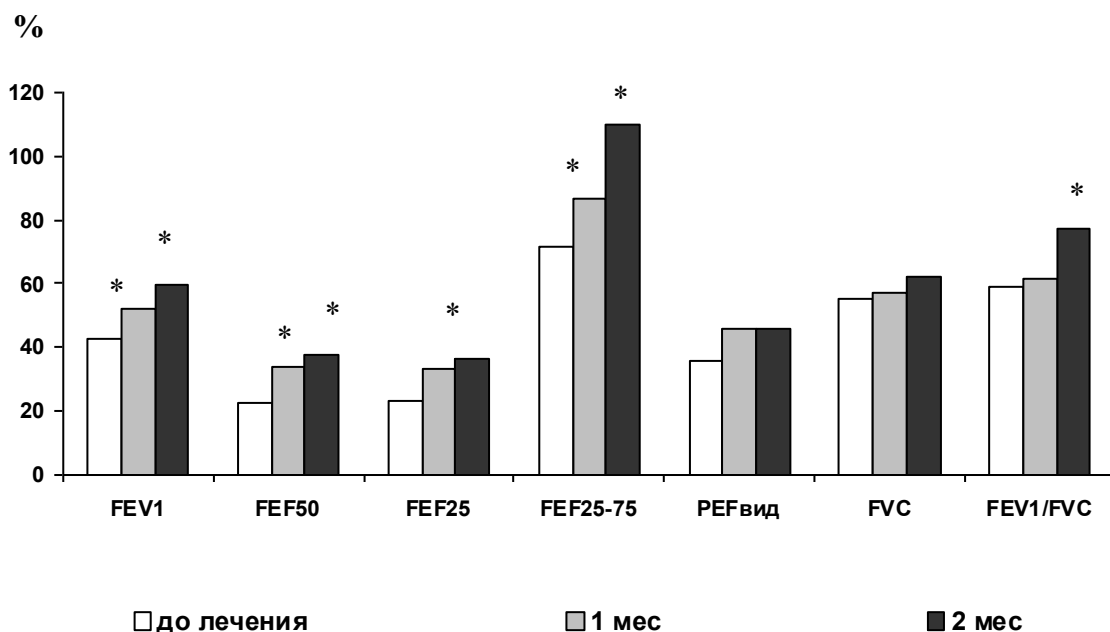


Рис. 3 Влияние сальметерол/флутиказона пропионата и тиотропия бромида на показатели бронхиальной проходимости у исследуемых больных (\* –  $p < 0,01$  относительно исходных данных)

У больных II группы наблюдалась незначительная и статистически незначимая динамика основных показателей бодиплетизмографии и спирометрии. Так, общее бронхиальное сопротивление, общая емкость легких, жизненная емкость оставались практически на исходном уровне, незначительно уменьшились остаточный объем легких, увеличились  $ОФВ_1$ , показатели проходимости на уровне средних и мелких бронхов.

Включение титропия бромид в комплекс базисной терапии пациентов I группы с тяжелой БА снизило утомляемость дыхательных мышц, что проявлялось в улучшении показателей силы дыхательных мышц: достоверно ( $p < 0,05$ ) возросли  $PI_{max}$  и  $PE_{max}$  — соответственно с  $(37,9 \pm 2,0) \%$  в начале лечения до  $(50,1 \pm 4,0) \%$  в конце курса лечения ( $p < 0,05$ ) и с  $(45,0 \pm 3,0) \%$  до  $(60,8 \pm 5,4) \%$ . Другие показатели также имели положительную динамику, но статистически незначимую.

На фоне лечения у больных II группы наблюдалась тенденция к увеличению  $PI_{max}$  и  $PE_{max}$ , что свидетельствовало об уменьшении гиперинфляции и уменьшении слабости дыхательных мышц.

Полученные данные свидетельствуют, что использование титропия бромид в комплексной противовоспалительной терапии больных с тяжелой персистирующей БА с применением комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионата на протяжении 2 месяцев лечения оказалось более эффективной схемой в сравнении с монотерапией сальметерол/флутиказона пропионатом.

## Выводы

Таким образом, применение титропия бромид в комбинации с ингаляционными ГКС и пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом является новой, патогенетически оправданной, эффективной схемой лечения больных с тяжелой БА, которая дает возможность значительно улучшить качество жизни и установить адекватный контроль за ходом заболевания, не вызывает увеличения отрицательных проявлений терапии и может быть рекомендована к применению в клинической практике.

## Литература

1. *Льїнська, І. Ф.* Визначення поглинальної здатності фагоцитуючих клітин індукованого харкотиння у хворих з бронхо-легневими захворюваннями для здійснення їх моніторингу та оцінки ефективності лікування [Текст] / І. Ф. Льїнська, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва // Лабораторна діагностика. — 2006. — № 4. — С. 26–30.
2. *Лапач, С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морин, 2001. — 408 с.
3. *Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»».* — К., 2007. — 146 с.
4. *Перцева, Т. О.* Досвід застосування спіриви (тітропію броміду) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О. В. Мироненко // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 3. — С. 32–34.
5. *Фещенко, Ю. И.* Бронхиальная астма - одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 13–15.

6. *Фещенко, Ю. И.* Основные принципы лечения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 22–25.

7. *Фещенко, Ю. И.* Сучасний підхід до фармакотерапії бронхіальної астми [Текст] / Ю. И. Фещенко // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4. — С. 6–12.

8. *Фещенко, Ю. И.* Основи інгаляційної терапії при хронічному обструктивному захворюванні легень та бронхіальній астмі: Посібник для лікарів [Текст] / Ю. И. Фещенко, Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна. — К.: Книга, 2005. — 86 с.

9. *Фещенко, Ю. И.* Схожість та відмінність бронхіальної астми та ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. О. Яшина // Нова медицина. — 2006. — № 1. — С. 20–22.

10. *Яшина, Л. А.* Достижение контроля бронхиальной астмы — современная стратегия ведения заболевания [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров'я України. — 2008. — № 3/1. — 10 с.

11. *Яшина, Л. А.* Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапieresистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. — 2002. — № 1. — С. 71–76.

12. *Яшина, Л. А.* Астма-контроль [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 13–18.

13. *Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [Text] / Benayoun L. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 1360–1368.*

14. *Barnes, P. J.* Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma [Text] / P. J. Barnes, D. Robinson, K. F. Chung // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24. — P. 122–128.

15. *Barnes, P. J.* Introduction: how can we improve asthma management? [Text] / P. J. Barnes // Current medical research and opinion. — 2005. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 1–3.

16. *Beckett, P. A.* Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? [Text] / P. A. Beckett, P. H. Howarth // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 163–174.

17. *Benayoun, L.* Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [Text] / L. Benayoun, A. Druilhe, M. Dombret // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 1368.

18. *Bell, E. H.* Severe asthma [Text] / E. H. Bell // Breathe. — 2006. — Vol. 3. — P. 129–138.

19. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. — 2007. — 96 p.*

20. *The Global initiative for asthma (GINA) 2013 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2013.pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2013.pdf).*

21. *Wenzel, S.* Severe asthma in adults [Text] / S. Wenzel // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 177. — P. 149–160.

22. *Wenzel, S.* Mechanisms of severe asthma [Text] / S. Wenzel // Clinical Experimental Allergy. — 2003. — Vol. 33. — P. 1622–1628.

## КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІТРОПІЮ БРОМІДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТЯЖКОЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

*С. М. Москаленко*

**Резюме.** На сьогоднішній день, незважаючи на проведення терапії хворим на тяжку персистуючу бронхіальну астму (БА), рекомендованої національними та міжнародними угодами, не вдається досягти контрольованого перебігу захворювання у певної частини хворих. Проведено вивчення ефективності лікування із застосуванням пролонгованого холінолітика тітропію броміду в комплексному лікуванні хворих на тяжку БА. Показано, що додавання тітропію броміду зумовлює позитивні зміни клінічних симптомів, покращення функції зовнішнього дихання, зменшення гіперінфляції та ознак запального процесу. Запропоновано спосіб лікування із додаванням тітропію броміду до середніх доз

інгаляційних кортикостероїдів в комбінації з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом у комплексній базисній терапії хворих на тяжку БА.

**Ключові слова:** тяжка персистуюча бронхіальна астма, тіотропію бромід, інгаляційний кортикостероїд,  $\beta_2$ -агоніст пролонгованої дії.

Науково-практичний журнал «Астма і алергія», 2013, № 4

С. М. Москаленко  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
03680, Україна, Київ, вул. Амосова, 10  
тел./факс: 380(44)275-62-42  
e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

#### CLINICAL-FUNCTIONAL EFFICIENCY OF TIOTROPIUM BROMIDI ON COMPLEX TREATMENT OF SEVERE PERSISTENT ASTHMA

S. M. Moskalenko

**Summary.** Although the majority of asthma patients can obtain the acceptable level of control some severe asthma patients will not do so

even with the standart therapy, recommended by national and international guidelines. The dissertation is dedicated to the study of effectiveness of use of prolonged cholynolytic tiotropium bromidum in complex basic therapy in severe asthma patients. It was shown, that addition of tiotropium bromidum leads to the positive changes in clinical symptoms, improvement in indices of function, decrease of hyperinflation and signs of inflammation. Suggested new method of treatment with addition of tiotropium bromidum to the medium doses of inhalative steroides combined with prolonged  $\beta_2$ -agonis in complex basic therapy in severe asthma patients.

**Key words:** severe persistent bronchila asthma, tiotropium bromidum, inhalative corticosteroid, prolonged  $\beta_2$ -agonist.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 4.

S. M. Moskalenko  
SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after  
F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,  
03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10  
tel./fax: 380(44)275-62-42  
e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua