

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АНАФЕРОНОМ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ЕЕ СОЧЕТАНИЕМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В. И. Петров, О. В. Полякова, Н. В. Малюжинская, Е. Ю. Блинкова

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, кафедра детских болезней педиатрического факультета

Проведен анализ клинической эффективности иммунотропной терапии (ИТТ) сверхмалыми дозами антител к γ -интерферону человека афинно очищенными (анаферон). Выявлено положительное влияние на основные клинические симптомы, тяжесть обострения, частоту острых респираторных заболеваний, курсов антибактериальной терапии и системных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, иммунотропная терапия, анаферон.

CLINICAL EFFICACY OF THERAPY WITH IMMUNOTROPIC ANAFERON IN PATIENTS WITH ISOLATED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ITS COMBINATION WITH BRONCHIAL ASTHMA

V. I. Petrov, O. V. Polyakova, N. V. Malyuzhinskaya, E. Y. Blinkova

An analysis of the clinical efficacy of immunotropic therapy with ultra-low doses of antibodies to human interferon γ (anaferon) is presented. A positive effect on the major clinical symptoms, severity of exacerbations, frequency of acute respiratory infections, courses of antibiotic therapy and systemic corticosteroids was revealed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, immunotropic therapy, anaferon.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить эффективность лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой (БА) с использованием анаферона, («НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) в сочетании с общепринятой терапией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне простого открытого рандомизированного клинического исследования в клинике под руководством академика РАМН, д. м. н., профессора В. И. Петрова. В исследование после проведения рандомизации было включено 60 пациентов в возрасте ($60,42 \pm 12,43$) лет с установленным диагнозом ХОБЛ (согласно рекомендациям GOLD, 2008) давностью не менее 1 года, имеющих функциональные изменения: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) не более 80 и не менее 30 % от должных величин и соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70 %, — добровольно подписавших согласие на участие в исследовании. На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторного и инструментальных методов обследования был выставлен диагноз ХОБЛ среднетяжелой ($n = 24$) и тяжелой ($n = 6$) степени тяжести. Среди 30 пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА в анамнезе первым дебютировала БА, причем у 28 пациентов (96,67 %) средняя продолжительность БА,

протекавшей изолированно, составила 20 лет. При ретроспективной оценке было установлено, что все пациенты в дебюте БА получали «неадекватную» терапию согласно рекомендациям GINA, 2009 [2]. В соответствии с данными анамнеза, клинической картины и результатов инструментального и лабораторного методов обследования был выставлен диагноз БА средней степени тяжести ($n = 11$) и тяжелого ($n = 19$) течения. Пациенты получали общепринятую терапию (ингаляционные бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды) в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ХОБЛ и БА в сочетании с анафероном по 1 таблетке 1 раз в день сублингвально в течение 3 месяцев. Контроль проводимой терапии осуществлялся через 4, 12 и 24 недели на основании выраженности клинических симптомов (в баллах, от 1 до 3). Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica 6.0» (Stat Soft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический кашель часто недооценивается пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия факторов окружающей среды. Обычно у больных ХОБЛ выделяется небольшое количество вязкой мокроты после серии кашлевых толчков [2]. Одышка — основной клинический признак ХОБЛ, прино-

сящий максимальные неудобства больным, нарушая качество жизни. По мере прогрессирования бронхиальной обструкции и эмфиземы легких к кашлю присоединяется свистящее дыхание, наиболее ощутимое при ускоренном выдохе, и теснение в груди. Эти симптомы характерны не для всех больных ХОБЛ и могут изменяться ото дня ко дню, а также в течение одного дня [2, 3].

Исходно у всех пациентов, которые сформировали 1-ю и 2-ю группы сравнения, были выявлены симптомы, по выраженности сопоставимые между группами; они оценивались в баллах в дневниках пациентов. Выраженность основных клинических симптомов представлена в табл.

Курсовая терапия анафероном в группе пациентов с изолированной ХОБЛ оказалась эффективной и сопровождалась уменьшением степени выраженности кашля. Промежуточный анализ показал, что уже через 4 недели от начала терапии он снизился на 11,76 % ($p < 0,05$), через 12 недель — на 8,82 % ($p < 0,05$), однако его рост оказался статистически недостоверным по сравнению с предыдущими данными. Через 24 недели изучаемый показатель также имел тенденцию к уменьшению на 11,76 % ($p < 0,05$). Курсовая иммунотропная терапия (ИТТ) пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА оказалась также достаточно эффективной, однако изменение степени выраженности кашля произошло через 12 недель на 4,88 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями с сохранением данной тенденции и через 24 недели от начала терапии — на 8,54 % ($p < 0,05$). В то же время при анализе эффективности ИТТ в группах наблюдалось отсутствие достоверной разницы в степени выраженности кашля как исходно, так и через 4 и 12 недель ($p > 0,05$), однако через 24 недели наблюдения терапия данным препаратом оказалась более эффективной в группе пациентов с изолированной ХОБЛ по сравнению с группой с сочетанной патологией.

Курсовая терапия анафероном пациентов с изолированной ХОБЛ также выявила улучшение качества мокроты уже через 4 недели от начала терапии на 12,07 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями с сохранением тенденции и через 12 недель — на 29,31 %, через 24 недели — на 34,48 % ($p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА произошло улучшение качества мокроты по сравнению с исходными показателями уже через 4 недели от начала терапии на 8,57 % ($p < 0,05$), через 12 недель — на 14,29 % ($p < 0,01$) и через 24 недель — на 30 % ($p < 0,001$). ИТТ оказалась статистически более эффективной в отношении мокроты в группе с изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$) с сохранением подобной тенденции на всех этапах наблюдения.

В группе с изолированной ХОБЛ улучшение степени выраженности одышки выявлено уже к 12-й неделе на 5,56 % ($p < 0,05$) и к 24-й неделе на 6,94 % ($p < 0,05$). ИТТ в группе 2 приводила к уменьшению изучаемого показателя только через 24 недели на 11,39 % ($p < 0,01$).

Только у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА имелись типичные приступы экспираторной одышки длительностью от 3 минут до 2 часов, которые купировались ингаляциями короткодействующих β_2 -агонистов (главным образом, беродуала и сальбутамола). Средняя потребность в короткодействующих бронхолитиках сократилась с $(0,42 \pm 0,008)$ до $(0,38 \pm 0,007)$ доз в день ($p < 0,05$).

Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности ИТТ является статистически значимое уменьшение частоты и тяжести обострений. Среди пациентов с изолированной ХОБЛ в течение года стандартной терапии частота обострений составила $(5,8 \pm 1,83)$ случая, из которых $(2,93 \pm 0,94)$ случая удавалось купировать лишь стационарно. На фоне терапии анафероном частота обострений снизилась до 35,63 % ($p < 0,001$) и составила $(3,8 \pm 1,35)$ случая. В 2 раза (с $n = 88$ до $n = 44$) сократилось число обострений, тре-

Динамика клинических симптомов у пациентов на фоне различных вариантов иммунотропной терапии, баллы

Симптомы		Группа 1 (ХОБЛ+Анаферон), <i>n</i> = 30		Группа 2 (ХОБЛ+БА+Анаферон), <i>n</i> = 30	
		<i>M</i> ± <i>m</i>	Δ %	<i>M</i> ± <i>m</i>	Δ %
Кашель	Исходно	2,27 ± 0,12	—	2,73 ± 0,08	—
	Через 4 недели	2,00 ± 0,13*	11,76	2,63 ± 0,09	3,66
	Через 12 недель	2,06 ± 0,14*	8,82	2,60 ± 0,09*	4,88
	Через 24 недели	2,00 ± 0,14*	11,76	2,50 ± 0,09*	8,54
Мокрота	Исходно	1,93 ± 0,14	—	2,33 ± 0,09	—
	Через 4 недели	1,70 ± 0,15*	12,07	2,13 ± 0,06*	8,57
	Через 12 недель	1,36 ± 0,13***	29,31	2,00 ± 0,05**	14,29
	Через 24 недели	1,26 ± 0,11***	34,48	1,63 ± 0,09***	30,00
Одышка	Исходно	2,40 ± 0,09	—	2,63 ± 0,09	—
	Через 4 недели	2,30 ± 0,09	4,17	2,60 ± 0,09	1,27
	Через 12 недель	2,27 ± 0,10*	5,56	2,60 ± 0,09	1,27
	Через 24 недели	2,23 ± 0,10*	6,94	2,33 ± 0,09**	11,39

*Достоверность различий приведена по отношению к исходным показателям $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

бывавших госпитализации ($p < 0,001$). 63,16 % обострений удалось купировать в амбулаторных условиях.

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА до начала исследования частота обострений была выше и составила $(6,26 \pm 1,11)$ раза в год, которые с одинаковой частотой купировались в стационарных условиях ($n = 3,13 \pm 0,94$). На фоне ИТТ частота обострений снизилась на 34,57 % ($p < 0,001$), в 1,81 раза ($n = 94$ до $n = 52$) уменьшилась частота госпитализаций ($p < 0,001$) и в 1,32 раза ($n = 94$ до $n = 71$) частота амбулаторного лечения обострений ($p < 0,001$).

Назначенная ИТТ оказала свое влияние не только на частоту обострений, но и на частоту острых респираторных заболеваний (ОРЗ). В группе пациентов с изолированной ХОБЛ, получавших анаферон, также произошло уменьшение частоты ОРЗ на 26,92 % — с $(4,33 \pm 1,24)$ до $(3,17 \pm 1,02)$ случая в год ($p < 0,001$). В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА на фоне ИТТ анафероном также достоверно снизилась частота ОРЗ на 22,72 % — с $(4,4 \pm 0,86)$ до $(3,4 \pm 0,81)$ случаев в год ($p < 0,001$). Сравнительный анализ эффективности иммунотропной терапии в группах пациентов с изолированной ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и БА, получавших анаферон, показал отсутствие статистически значимых различий в частоте ОРЗ как исходно ($p > 0,05$), так и на фоне ИТТ ($p > 0,05$).

Уменьшилось среднее число койко-дней пребывания в стационаре для лечения обострения: в группе пациентов с изолированной ХОБЛ на 2,44 дня — с $13,26 \pm 2,31$ до $10,83 \pm 2,41$ ($p < 0,001$), а в группе пациентов с сочетанной патологией — на 2,34 дня — с $14,90 \pm 0,88$ до $12,56 \pm 0,94$ ($p < 0,001$).

Оценивая эффективность ИТТ, следует отметить снижение частоты применяемых курсов антибиотикотерапии. У пациентов с изолированной ХОБЛ отмечено снижение проводимых курсов антибиотикотерапии на 34,38 % ($p < 0,001$) — с $(3,2 \pm 0,18)$ до $(2,1 \pm 0,18)$ случаев в год, а среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА — на 31,34 % — с $(4,47 \pm 0,18)$ до $(3,07 \pm 0,12)$ случаев ($p < 0,001$). Анализируя частоту применения антибактериальных препаратов на фоне терапии анафероном, выявили статистически более частое применение antimicrobных препаратов у пациентов с сочетанной ХОБЛ и БА ($p < 0,05$), однако на фоне ИТТ эти различия исчезают ($p > 0,05$).

На фоне приема анаферона в сочетании со стандартной терапией среди пациентов с изолированной ХОБЛ отмечалось различие по тяжести обострений: в 3,7 раза увеличилось число обострений легкой степени тяжести ($n = 10$ до $n = 37$), в 2,11 раза снизилась частота обострений средней степени тяжести ($n = 112$ до $n = 53$) и в 2,17 раза снизилась частота обострений тяжелой степе-

ни ($n = 52$ до $n = 24$). У пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА обострения протекали в легкой степени в 3,54 раза чаще ($n = 11$ до $n = 39$), в 2,29 раза снизилось число обострений средней ($n = 110$ до $n = 48$) и в 1,86 раза тяжелой ($n = 67$ до $n = 36$) тяжести.

Наряду со снижением частоты и изменением степени тяжести обострений уменьшилась курсовая потребность в системных глюкокортикостероидах для внутривенного введения ($p < 0,001$): у пациентов с ХОБЛ на 17,65 % — с 510 [420—510] до 420 [360—420] мг, а у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА — на 18,75 % — с 960 [870—1050] до 780 [720—470] мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИТТ у всех пациентов приводит к уменьшению степени выраженности основных клинических симптомов: кашля, мокроты, одышки. У пациентов с изолированной ХОБЛ высокую эффективность в выраженности основных симптомов показала ИТТ анафероном. Анализируя влияние ИТТ на течение обострений, можно сделать выводы о том, что и в группе пациентов с изолированной ХОБЛ, и в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА в равной степени уменьшалось и количество обострений, и степень их тяжести — они стали протекать легче, к тому же сократилось среднее число койко-дней пребывания в стационаре и суммарная потребность в глюкокортикостероидах для системной терапии обострения. Оценивая среднее число ОРЗ, перенесенных больными в течение года на фоне ИТТ и без нее, а также динамику применения курсов антибиотикотерапии, было выявлено, что терапия анафероном оказалась эффективной как в группе пациентов с изолированной ХОБЛ, так и в группе пациентов с сочетанной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) // Национальный институт сердца, легких, крови. Пер. с англ. Пересмотр. — М: АТМОСФЕРА, 2002. — 160 с.
2. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — М., 2001. — С. 6—15.
3. Шмелев Е. И. // Consilium-medicum. — 2005. — Т. 6, № 10. — С. 1—5.

Контактная информация

Полякова Ольга Владимировна — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: olvipolyakova@gmail.com