

# Эффективность фиксированных комбинаций в достижении контроля бронхиальной астмы: анализ результатов исследования GOAL

**З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова**

Крупные исследования последних лет показывают, что уровень контроля **бронхиальной астмы** (БА), достигаемый во время терапии, по-прежнему далек от оптимального, соответствующего критериям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) [1, 2]. В соответствии с рабочим алгоритмом, основанным на мнении экспертов, выделяют критерии контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА.

В **исследовании GOAL** (Gaining Optimal Asthma Control – Достижение оптимального контроля бронхиальной астмы) изучалось влияние на контроль БА фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и  $\beta_2$ -агониста длительного действия Серетид по сравнению с монотерапией ИГКС флутиказона пропionatoм (ФП). Уровень контроля оценивался в течение 8-недельных периодов с использованием двух композитных параметров в соответствии с критериями GINA (табл. 1). В первой публикации по исследованию GOAL отмечалось, что полный контроль может достигаться и поддерживаться у пациентов с различной тяжестью БА. Определяемый существующими руководствами контроль БА достигался у большего количества пациентов в группе, получавшей комбинацию салметерола и ФП (САЛ/ФП), причем быстрее и при меньшей дозе ИГКС [4].

При первичном анализе использовался композитный параметр контроля, включавший в себя целый ряд отдельных конечных точек. Однако использование композитного маркера не дает возможности оценить относительную динамику каждого из входящих в него показателей. Анализ отдельных конечных точек позволил бы достигнуть лучшего понимания эффективности выбранной терапевтической стратегии, направленной на достижение полного контроля БА. В связи с этим в популяции больных, участвовавших в исследовании GOAL, был проведен **дополнительный**

**анализ динамики отдельных конечных точек:** утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ); симптомов БА; потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (КД); дней, свободных от симптомов БА; ночных пробуждений и тяжелых обострений БА [5].

## Методология исследования

Пациенты в исследовании GOAL были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала комбинацию салметерола и флутиказона пропionatoм (Серетид), другая – ФП. В каждой группе пациенты стратифицировались в за-

**Таблица 1.** Уровни контроля БА [1, 3]

| Характеристики                             | Контролируемая БА (всё нижеперечисленное) | Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели) | Неконтролируемая БА                                                             |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Дневные симптомы                           | Отсутствуют (или <2 эпизодов в неделю)    | ≥2 эпизодов в неделю                                                 | Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели |
| Ограничения активности                     | Отсутствуют                               | Любые                                                                |                                                                                 |
| Ночные симптомы                            | Отсутствуют                               | Любые                                                                |                                                                                 |
| Потребность в препаратах неотложной помощи | Отсутствует (или <2 эпизодов в неделю)    | ≥2 эпизодов в неделю                                                 |                                                                                 |
| Функция внешнего дыхания*                  | Нормальная                                | <80% от должного уровня (или от лучшего индивидуального показателя)  |                                                                                 |
| Обострения                                 | Отсутствуют                               | 1 или более в год**                                                  | Наличие признаков обострения в течение любой недели                             |

\* ПСВ или объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

\*\* Каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности.

**Заурбек Рамазанович Айсанов** – профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

**Елена Николаевна Калманова** – канд. мед. наук, зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Городской клинической больницы № 57 г. Москвы.

висимости от приема ИГКС в течение предшествующих 6 мес до скрининга:

- страта 1 – не принимавшие ИГКС;
- страта 2 – доза ИГКС <500 мкг/сут (в пересчете на беклометазона дипропионат);
- страта 3 – доза ИГКС 500–1000 мкг/сут.

В первой фазе исследования осуществлялось ступенчатое повышение дозы исследуемых препаратов каждые 12 нед с целью достижения полного контроля БА (рис. 1). В первых двух стратах было предусмотрено 3 ступени лечения (доза ФП от 100 до 500 мкг 2 раза в день), а в страте 3 доза ФП могла повышаться в 2 этапа (250 или 500 мкг 2 раза в день). Во время фазы II пациенты продолжали использовать дозу, позволившую им достичь полного контроля, либо максимальную дозу, предусмотренную дизайном исследования, вплоть до окончания лечебного периода (52 нед).

Если в первичном анализе [4] основной конечной точкой была доля пациентов, достигших хорошего контроля БА во время фазы I, то при дополнительном анализе оценивали влияние двух режимов терапии на отдельные критерии контроля БА. Для изучения этих конечных точек были использованы данные дневников пациентов (утренняя ПСВ, симптомы БА в баллах, потребность в использовании  $\beta_2$ -агонистов КД в предшествующие сутки, ночные пробуждения). Тяжелое обострение определялось как нарастание симптомов БА, требующее применения системных глюкокортикостероидов или госпитализации.

## Основные результаты

Был использован анализ в соответствии с намерением применить лечение ("intent-to-treat analysis"): данные всех 3416 пациентов анализировались в составе той группы, в которую они были отнесены в результате рандомизации. Исходные характеристики исследуемых групп в каждой страте были сопоставимы между собой. Общее количество пациентов, завершивших фазу I, составляло 3039 человек, а фазу II – 2890 человек.

### Пиковая скорость выдоха

Во всех стратах на фоне лечения отмечалось существенное улучшение средней утренней ПСВ, а максимальный прирост этого показателя был зарегистрирован в страте 1 (рис. 2). При этом наибольшие положительные изменения произошли в течение первых 12 нед, после чего ПСВ продолжала улучшаться до окончания лечебного периода. За время исследования во всех стратах терапия САЛ/ФП привела к повышению утренней ПСВ в среднем на 58,2 л/мин, в то время как лечение ФП – на 33,9 л/мин (различие 24%;  $p < 0,001$ ).

### Симптомы БА

Исходно выраженность симптомов БА в обеих лечебных группах во всех стратах составляла 1,7–1,9 балла. При использовании обоих лечебных режимов выраженность симптомов существенно уменьшалась во всех стратах,

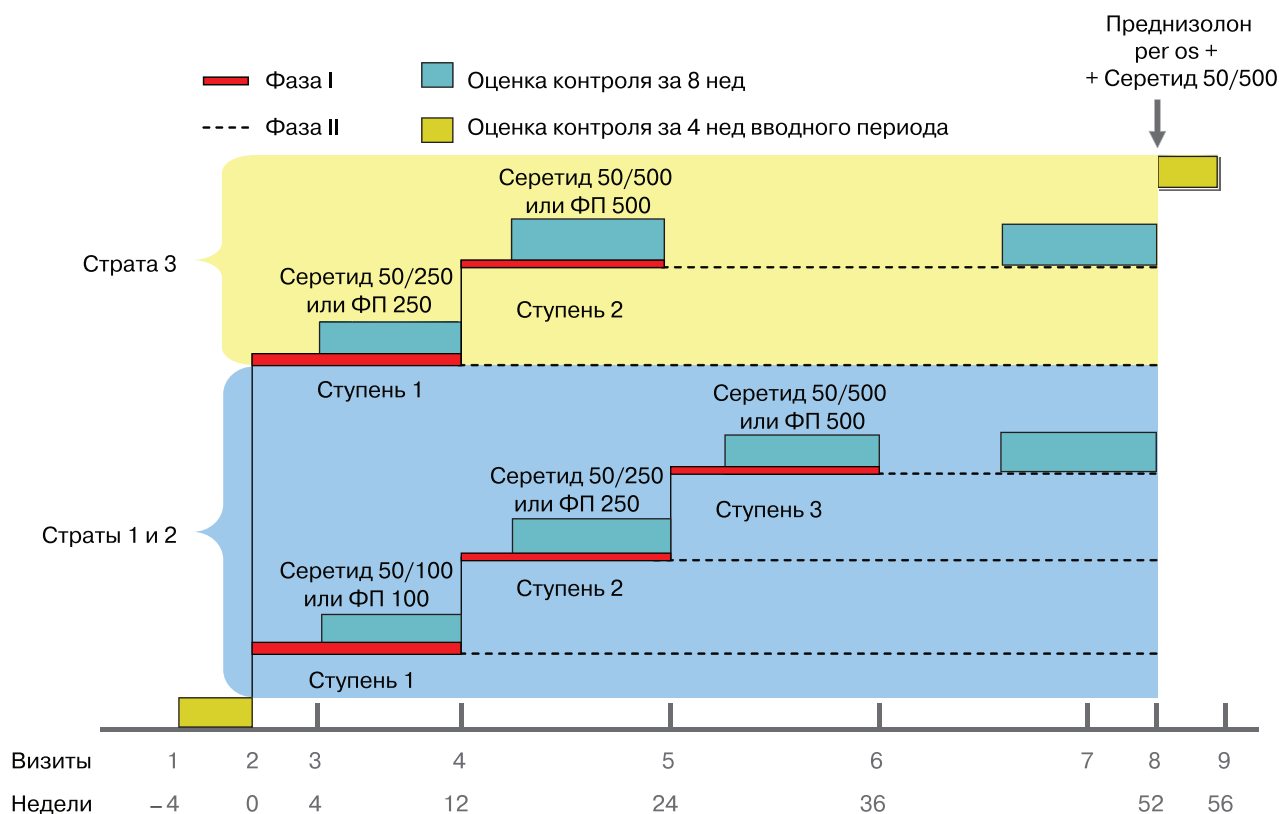
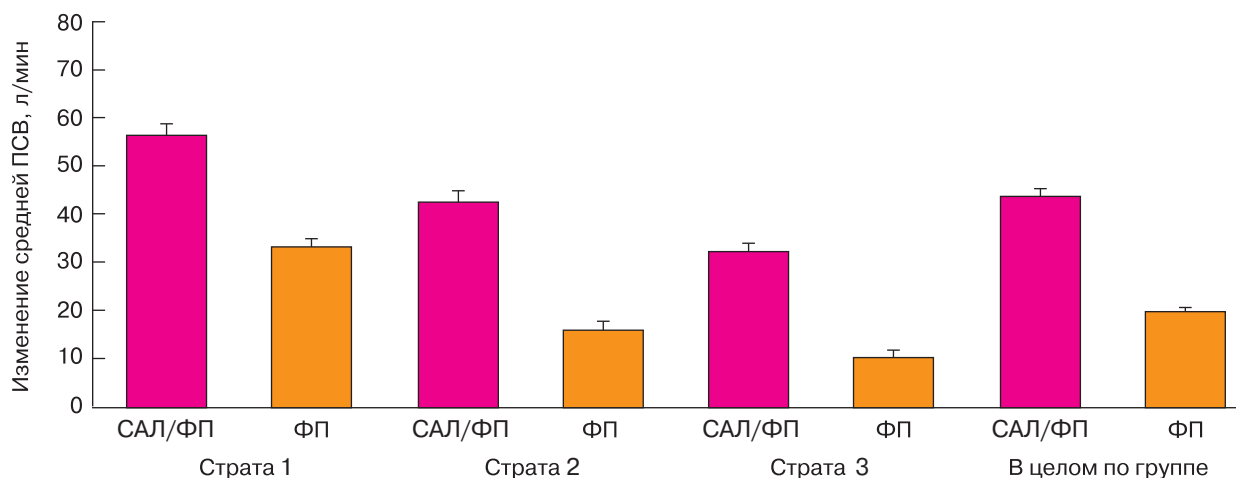
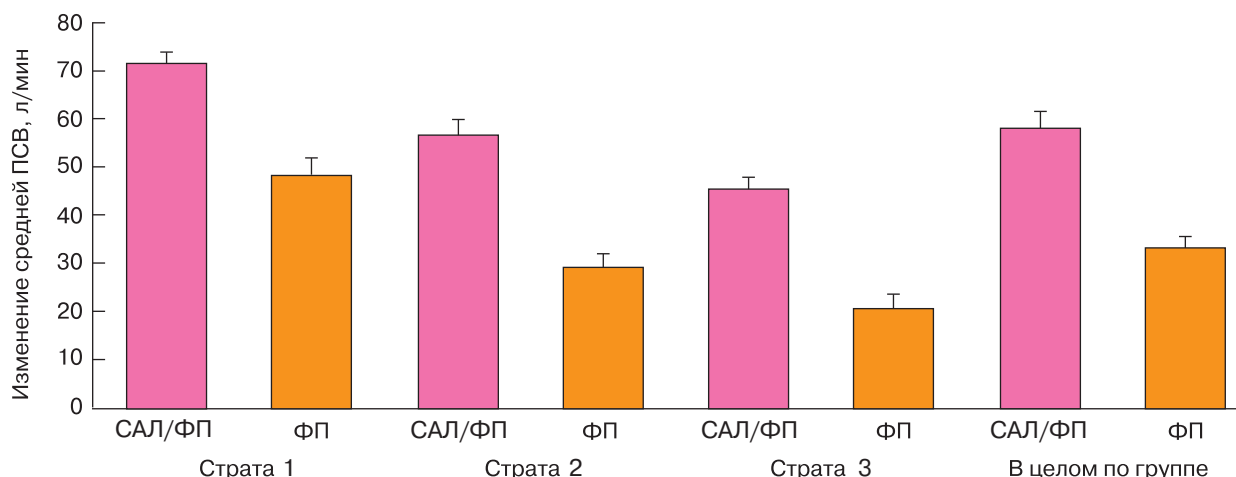


Рис. 1. Дизайн исследования GOAL. Разовые дозы САЛ/ФП и ФП приведены в мкг, применялись 2 раза в день.

(а)



(б)



**Рис. 2.** Прирост средней утренней ПСВ в стратах и в целом по группам: а – через 12 нед по сравнению с исходной; б – через 52 нед по сравнению с исходной.

причем комбинированная терапия САЛ/ФП оказывала достоверно более сильное влияние на уровень симптомов во всех стратах (табл. 2).

Комбинированная терапия лучше предотвращала симптомы БА по сравнению с монотерапией ИГКС, что было продемонстрировано существенными различиями по

доле дней без симптомов БА в течение 12 и 52 нед (см. табл. 2). Суммарно длительность бессимптомного периода в группе САЛ/ФП составляла 72,5%, а в группе ФП – 54,5%. У пациентов, ранее испытывавших симптомы на фоне приема ИГКС, комбинированная терапия Серетидом позволила добиться в среднем дополнительных 3 мес в го-

**Таблица 2.** Выраженность симптомов БА и доля дней без симптомов в различные временные периоды

| Показатели                                                           | Период      | Страта 1          |      | Страта 2          |      | Страта 3          |      | Все пациенты      |      |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
|                                                                      |             | САЛ/ФП            | ФП   | САЛ/ФП            | ФП   | САЛ/ФП            | ФП   | САЛ/ФП            | ФП   |
| Изменение выраженности симптомов БА, баллы                           | Недели 1–12 | –0,9*             | –0,7 | –0,8*             | –0,5 | –0,6*             | –0,3 | –0,8*             | –0,5 |
|                                                                      | Недели 1–52 | –1,2*             | –1,0 | –1,1*             | –0,8 | –0,9*             | –0,6 | –1,0*             | –0,8 |
| Доля дней без симптомов БА (медиана), %                              | Недели 1–12 | 64,8              | 50,6 | 45,6              | 10,9 | 19,0              | 3,6  | 44,2              | 16,2 |
|                                                                      | Недели 1–52 | 81,5              | 76,6 | 74,2              | 51,0 | 55,9              | 29,9 | 72,5              | 54,5 |
| Отношение шансов для дней без симптомов (95% доверительный интервал) | Недели 1–12 | 1,37* (1,10–1,71) |      | 1,79* (1,44–2,24) |      | 1,76* (1,39–2,22) |      | 1,62* (1,43–1,85) |      |
|                                                                      | Недели 1–52 | 1,30* (1,03–1,64) |      | 2,06* (1,66–2,56) |      | 1,78* (1,43–2,21) |      | 1,69* (1,49–1,92) |      |

\* Различия между группами достоверны,  $p < 0,001$ .

Таблица 3. Дни без использования  $\beta_2$ -агонистов КД

| Дни без использования $\beta_2$ -агонистов КД | Страта 1         |      | Страта 2         |      | Страта 3         |      | Все пациенты     |      |
|-----------------------------------------------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|
|                                               | САЛ/ФП           | ФП   | САЛ/ФП           | ФП   | САЛ/ФП           | ФП   | САЛ/ФП           | ФП   |
| Медиана (недели 1–12), %                      | 83,3             | 71,4 | 75,0             | 50,0 | 60,7             | 33,3 | 75,0             | 53,6 |
| Отношение шансов (недели 1–12)*               | 1,73 (1,38–2,19) |      | 2,20 (1,77–2,74) |      | 1,84 (1,48–2,28) |      | 1,92 (1,69–2,18) |      |
| Медиана (недели 1–52), %                      | 91,8             | 87,1 | 87,8             | 72,0 | 77,9             | 61,9 | 87,3             | 74,7 |
| Отношение шансов (недели 1–52)*               | 1,64 (1,27–2,12) |      | 2,24 (1,78–2,82) |      | 1,85 (1,48–2,30) |      | 1,91 (1,67–2,18) |      |

\* В скобках приведены 95% доверительные интервалы. Все различия между группами достоверны,  $p < 0,001$ .

ду без симптомов БА по сравнению с монотерапией ФП (в страте 2 – 85 дней, в страте 3 – 95 дней).

### Потребность в $\beta_2$ -агонистах КД

Средний уровень потребности в  $\beta_2$ -агонистах КД во всех стратах во все временные периоды был существенно ниже у пациентов, получавших комбинированную терапию ( $p < 0,001$ ). Процент дней, свободных от использования  $\beta_2$ -агонистов КД, в периоды с 1-й по 12-ю и с 1-й по 52-ю неделю был существенно выше в группе комбинированной терапии САЛ/ФП по сравнению с монотерапией ИГКС (табл. 3).

### Ночные пробуждения

В каждой из страт во все временные периоды среднее количество ночных пробуждений из-за БА было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в группе, получавшей САЛ/ФП, по сравнению с группой ФП. Ночные пробуждения отсутствовали в период с 1-й по 12-ю недели у 40% пациентов в группе САЛ/ФП по сравнению с 31% в группе ФП, за весь лечебный период – у 31 и 22% соответственно (табл. 4).

### Обострения

Среднегодовое количество тяжелых обострений, требовавших назначения системных глюкокортикостероидов, госпитализации или экстренного визита к врачу, было достоверно ниже в группе комбинированной терапии ( $p < 0,09$ ) [4]. Частота тяжелых обострений, требующих госпитализации, была низкой в обеих группах – 0,02 (в группе САЛ/ФП) и 0,03 (в группе ФП) случая на пациента в год ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение результатов

Исследование GOAL продемонстрировало, что полный контроль БА, соответствующий определениям современных руководств, принципиально достижим. Дополнительный анализ результатов показал, что ступенчато возрастающая терапия и поддерживающая терапия после достижения контроля позволяет достичь существенного улучшения отдельных исходов (средней утренней ПСВ, симптомов БА, ночных пробуждений, потребности в  $\beta_2$ -агонистах КД и тяжелых обострений).

Большая эффективность комбинированной терапии в отношении отдельных исходов согласуется с результатами предшествующих исследований [6–8]. Особенно важ-

ными представляются результаты, касающиеся количества дней без симптомов БА и дней без потребности в  $\beta_2$ -агонистах КД.

Динамика ПСВ в ходе лечения отражает возможности влияния современной комбинированной фармакотерапии на само восприятие болезни пациентом, так как минимальный уровень субъективно ощущаемых положительных изменений ПСВ составляет 19 л/мин [9].

Положительная динамика была характерна и для показателя качества жизни, измеренного с применением вопросника AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Суммарный показатель AQLQ улучшался в течение всего исследования и для всех групп и страт приближался к уровню, который означал, что БА уже не оказывает существенного влияния на качество жизни пациентов [4, 10]. Дальнейший анализ подтвердил статистически достоверные различия по показателям AQLQ у пациентов, достигших уровней полного контроля, хорошего контроля БА или с недостаточным контролем заболевания. Эти данные подтверждают клиническую значимость современных определений степеней контроля БА, а также корреляцию уровня контроля с субъективными ощущениями пациента [10].

Различия в эффективности лечебных режимов были более выраженными для страт 2 и 3 по сравнению со стратой 1. Этот факт может объясняться тем, что пациенты страт 2 и 3 уже принимали ИГКС перед скринингом.

Степень улучшения целого ряда исходов была выше за период с 1-й по 52-ю неделю по сравнению с периодом с 1-й по 12-ю неделю. Это подтверждает возрастание эффективности поддерживающей терапии с течением вре-

Таблица 4. Доля пациентов, у которых отсутствовали ночные пробуждения из-за БА

| Страты       | Терапия | Доля пациентов без ночных пробуждений, % |             |
|--------------|---------|------------------------------------------|-------------|
|              |         | недели 1–12                              | недели 1–52 |
| Страта 1     | САЛ/ФП  | 43                                       | 33          |
|              | ФП      | 35                                       | 28          |
| Страта 2     | САЛ/ФП  | 42                                       | 33          |
|              | ФП      | 31                                       | 23          |
| Страта 3     | САЛ/ФП  | 34                                       | 27          |
|              | ФП      | 27                                       | 17          |
| Все пациенты | САЛ/ФП  | 40                                       | 31          |
|              | ФП      | 31                                       | 22          |

мени (после периода ступенчато возрастающей дозы), а также ее дозозависимый характер. Одним из вероятных объяснений большей эффективности длительной терапии ИГКС может быть ее влияние на воспаление и на процесс ремоделирования [11–13].

В исследовании GOAL использовалась стратегия стабильной поддерживающей терапии после исходного периода титрования дозы. Результаты более позднего исследования CONCEPT подтвердили эффективность такой стратегии [14]. У пациентов, которые после ступенчатого повышения дозы получали поддерживающую терапию САЛ/ФП в дозе 50/250 мкг 2 раза в сутки, отмечались лучшие исходы, чем у больных, которым в результате рандомизации была назначена терапия комбинацией формотерола/будесонида (6/200 мкг 2 раза в сутки) с возможностью снижения количества приемов до 1 раза в сутки.

В ходе дополнительного анализа исследования GOAL были получены интересные данные о том, что количество дней без использования  $\beta_2$ -агонистов КД было больше, чем дней без симптомов БА. Это может свидетельствовать о том, что пациенты в какой-то момент адаптируются к симптомам и не используют для их облегчения  $\beta_2$ -агонисты КД.

Некоторые результаты, полученные при проведении дополнительного анализа проспективных исследований, носят апостериорный характер. Хотя отдельные исходы не дают целостной картины контроля БА, в то же время они дополняют и подкрепляют ранее полученные данные. В этом исследовании не ставилось задачи получить информацию относительно ступенчатого уменьшения проводимой терапии, поэтому открытым остается вопрос, как следует осуществлять ступенчатое снижение объема терапии для поддержания уровня достигнутого контроля.

Таким образом, в популяции с широким диапазоном тяжести БА как комбинированная терапия, так и монотерапия ИГКС позволяют достигнуть клинически значимых улучшений исходов БА. Полученные данные подтверждают рекомендации международных руководств о том, что пациентам необходимо назначение исходной терапии в ста-

бильных дозах с последующим ступенчатым наращиванием дозы для достижения и поддержания контроля БА.

## Заключение

Применение Серетиды позволяет достичь более высокого уровня контроля БА, чем использование только ФП. Данные дополнительного анализа показывают, что результаты GOAL объясняются не влиянием комбинированной терапии на отдельную конечную точку (или на отдельные составляющие композитной конечной точки), а одновременным воздействием на несколько параметров. Достижение лучшего контроля БА с помощью Серетиды по сравнению с ФП обусловлено уменьшением количества ночных пробуждений, частоты тяжелых обострений, выраженности симптоматики и потребности в  $\beta_2$ -агонистах КД, а также возрастанием количества дней без симптомов БА и улучшением легочной функции.

## Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2008).
2. Rabe K.F. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 114. № 1. P. 40.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Update on selected topics. 2002.
4. Bateman E.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. № 8. P. 836.
5. Woodcock A. et al. // Prim. Care Respir. J. 2007. V. 16. № 3. P. 155.
6. Busse W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. № 1. P. 57.
7. Jenkins C. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 7. P. 715.
8. Kavuru M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. № 6. Pt. 1. P. 1108.
9. Santanello N.C. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. № 1. P. 23.
10. Bateman E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. № 1. P. 56.
11. Ward C. et al. // Thorax. 2002. V. 57. № 4. P. 309.
12. Reddel H.K. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. № 2. P. 226.
13. Beckett P.A., Howarth P.H. // Thorax. 2003. V. 58. № 2. P. 163.
14. Fitzgerald J.M. et al. // Clin. Ther. 2005. V. 27. № 4. P. 1.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн



# АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера.

Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.