

УДК 616.248-035-08-07:612.225

В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, Ю.О.Семиреч, Е.В.Ушакова, Ю.М. Перельман

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ В КОНТРАСТНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск***РЕЗЮМЕ**

Целью настоящего исследования была верификация эффективности различных стратегий комбинированной и монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) у 105 больных персистирующей бронхиальной астмой (БА) с холодовой бронхиальной гиперреактивностью (хБГР) в зимний и летний периоды года. Увеличение объема комбинированной терапии в зимний сезон года обеспечивает вероятность достижения контроля над БА с хБГР у 75,5% больных и достигает 84,4% в летний период. Положительное влияние монотерапии иГКС на течение БА с хБГР отмечено у 53,5 и 56,7% пациентов соответственно периодам года. Использование комбинированного препарата будесонид/формотерол является оптимальным в плане выбора базисной противовоспалительной терапии у больных БА с хБГР.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, холодовая гиперреактивность бронхов.

SUMMARY

V.P.Kolosov, A.B.Pirogov, Yu.O.Semerich,
E.V.Ushakova, J.M.Perelman

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL ACHIEVEMENT IN PATIENTS WITH COLD BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN CONTRAST SEASONS OF THE YEAR

The aim of the research is to verify the efficiency of different strategies of combined therapy and monotherapy by inhalation glucocorticosteroids (iGCS) in 105 patients with persistent bronchial asthma (BA) with cold bronchial hyperresponsiveness (cBHR) in winter and summer seasons of the year. The increasing volume of the combined therapy provides the probability of control achievement in BA patients with cBHR in 75,5% in winter and 84,4% in summer. The positive effect of monotherapy by iGCS on the clinical course of BA with cBHR was achieved in 53,5% and 56,7% of patients respectively to seasons of the year. The application of the combined medication budesonide/formoterol is optimal for the basis anti-inflammatory therapy in BA patients with cBHR.

Key words: bronchial asthma, control, cold bronchial hyperresponsiveness.

Крупномасштабные эпидемиологические исследования последних лет в направлении достижения и поддержания оптимального уровня контроля в популяции больных бронхиальной астмой (БА) указыва-

ют, что доля пациентов с контролируемым течением заболевания в условиях реальной клинической практики составляет 20-30%, несмотря на значительный прогресс на фармацевтическом рынке и широкое внедрение концепции комбинированной терапии БА [7]. Довольно низкий уровень контроля БА непосредственно в повседневной клинической практике ведения больных прослеживается и в России: число больных с контролируемой астмой по разным данным варьирует от 4 до 54% [1, 5]. В отличие от многочисленных, хотя и не однозначных, сообщений о контроле над симптомами астмы, сведения о приверженности больных БА с холодовой бронхиальной гиперреактивностью (хБГР) к лечению единичны [2]. Тем не менее, в настоящее время синдром флюктуирующей хБГР при БА в условиях резко континентального и муссонного климата Дальнего Востока регистрируется в 87,4% случаев и клинически определяется разнообразием совокупности нарастающих респираторных симптомов в зимнее время года при вдыхании холодного воздуха [3]. Последний рассматривается и как один из ведущих триггеров, определяющих влияние отрицательной температуры на достоверное изменение обобщенных оценок качества жизни (КЖ) по вопроснику SF-36 и AQLQ у больных БА с хБГР: средние показатели КЖ у пациентов ниже зимой, чем в летний период года [2]. В настоящий момент невозможно достаточно полно ответить на вопрос, какой индивидуальный фармакотерапевтический подход позволяет достичь клинически значимых улучшений исходов БА с хБГР в контрастные сезоны года: фиксированная комбинация ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) или монотерапия иГКС. Как известно [6], как комбинированная базисная терапия, так и монотерапия иГКС позволяют достичь клинически значимых улучшений исходов БА.

Целью данного исследования было сравнение эффективности контроля симптомов персистирующей БА с хБГР в контрастные (зимний и летний) сезоны года на фоне монотерапии иГКС либо комбинации иГКС с ДДБА для поиска оптимального варианта фармакотерапии.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 105 больных в возрасте $32 \pm 0,6$ года с легким (80) и среднетяжелым (25) течением БА с двумя или тремя признаками неконтролируемого течения заболевания [6]. У всех больных БА ассоциировалась с хБГР по данным бронхопровокационной пробы с холодным воздухом. Применяемая пациентами базисная терапия до начала исследования была расценена как неадекватная или не-

регулярная, главным образом по экономическим причинам, а чрезмерное использование β_2 -агонистов короткого действия варьировало в широких пределах (от 0 до 10 за сутки). В исследование не включались пациенты с обострением БА, больные с хронической обструктивной болезнью легких, острыми воспалительными процессами верхних и нижних дыхательных путей в течение последнего месяца и гиперчувствительностью к β_2 -агонистам.

Было спланировано динамическое клинико-фармакологическое исследование преимуществ использования монотерапии иГКС беклометазона дипропионата (БеклазонЭКО®, Norton Healthcare, Великобритания) либо комбинации иГКС с ДДБА – будесонид/формотерол (Симбикорт®, Astra Zeneca, Швеция) в обеспечении лучшего контроля симптомов БА у пациентов на двух этапах фармакотерапии: 1 этап – зимний сезон года (декабрь-февраль), 2 этап – летний сезон года (июнь-август). Продолжительность наблюдения на 1 и 2 этапах составила 3 месяца, результаты контроля над симптомами БА оценивались по критериям GINA [6]. Все больные были рандомизированы на две клинические группы, не различавшиеся по полу, возрасту, клиническим, функциональным характеристикам и предшествующей терапии. Пациенты I группы (45 человек) в качестве препарата базисной терапии регулярно получали будесонид/формотерол (160/4,5 мкг) по 2 ингаляции дважды в день на 1 этапе и по 1 дозе два раза в сутки на 2 этапе фармакотерапии. Больным II группы (60 человек) был назначен бекламетазона дипропионат в дозе

750-1000 мкг/сутки и 500 мкг/сутки на 1 и 2 этапах, соответственно. В качестве средств симптоматической терапии в режиме «по требованию» пациенты использовали β_2 -агонисты короткого действия (КДБА). Обследование больных исходно, по окончании 1 и 2 этапов обследования и лечения включало: мониторинг клинических симптомов и ежедневную пикфлоуметрию с определением суточной вариабельности пиковой скорости выдоха (ΔПОС, %); оценку функции внешнего дыхания по стандартной методике с определением ОФВ₁ (в процентах от должной величины) на аппарате Flowscreen (Erich Jaeger, Германия); выполнение стандартного ингаляционного бронхопровокационного теста с 3-х минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). Наличие хБГР диагностировали по снижению ОФВ₁ за 1-ю секунду после ИГХВ (ΔОФВ_{1х}) ≥10% от исходной величины [3].

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью стандартных методов вариационной статистики [4]. Уровень значимости различий определялся посредством парного и непарного критериев Стьюдента. Для сравнения частот альтернативного распределения использовали критерий К.Пирсона (χ^2).

Результаты исследования и их обсуждение

По окончании 1 и 2 этапов исследований у исходно однородных пациентов I и II групп обнаружили определенные различия ответа на проводимую терапию (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная клиническая и функциональная характеристика пациентов I и II групп на этапах исследования

Показатели	1-й этап		2-й этап	
	Группы			
	I	II	I	II
Дневные симптомы/неделю	4,1±0,9 1,8±0,6*.1	4,7±1,2 3,8±0,6	2,3±1,2 1,2±0,3 2	3,5±1,2 2,4±0,5
Ночные симптомы/неделю,	1,7±0,4 0,5±0,2*.1	1,3±0,8 1,0±0,1	0,4±0,2 0,2±0,1	1,2±0,7 0,7±0,2
Потребность в КДБА/неделю,	6,4±1,7 2,8±0,7*.1	5,6±1,5 4,2±0,3	3,1±0,9 0,9±0,3*.2	3,6±0,9 2,6±0,7
ΔОФВ1х, %	-17,3±2,0 -13,4±1,4	-17,9±2,5 -16,5±1,4	-15,2±1,3 -12,6±1,5	-15,0±1,8 -14,2±1,2
ОФВ1, %	76,6±2,8 89,6±3,6	78,4±3,6 81,4±3,8	86,5±3,1 92,2±2,8	83,4±2,7 86,3±2,5
ΔПОС, %	23,8±1,2 16,4±1,5*.1	21,9±1,6 20,8±1,3	15,8±1,2 12,3±0,8*.2	19,4±1,7 15,8±1,2

Примечание: здесь и далее в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; ¹ – $p < 0,05$ для I группы по сравнению с II группой по окончании первого этапа исследования; ² – $p < 0,05$ для I группы по сравнению с II группой на момент окончания исследования; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем.

Так, комбинированная терапия Симбикортом® в I группе пациентов по сравнению с монотерапией иГКС во II группе позволила достичь более выраженного уменьшения частоты и тяжести клинических симптомов астмы: снижения числа ночных и дневных приступов удушья, потребности в ингаляции

КДБА и уменьшения суточной вариабельности ΔПОС. Следует отметить, что степень холодовой бронхоконстрикции в общей выборке больных БА с хБГР на момент завершения 1 этапа терапии имела лишь тенденцию к уменьшению до -15,4±1,4% ($p > 0,05$) по сравнению с изначальными параметрами

холодового бронхоспазма ($-17,1 \pm 2,3\%$). По окончании 2 этапа исследования зарегистрировано достоверное снижение $\Delta\text{ОФВ}_{1x}$ до $-12,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Примечательно, что на фоне лечения в меньшей мере произошло изменение средних значений этого параметра у пациентов II группы, по сравнению с I группой, хотя статистически значимые различия между группами по данному критерию отсутствовали.

Вместе с тем, клиническое улучшение у пациентов I группы в зимний период года сопровождалось преобладанием (у 68%) низких параметров хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_{1x}$ в диапазоне от $-10,0$ до $-14,1\%$, реже (у 26%) отмечались средние значения показателей хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_{1x}$ в диапазоне от $-14,2$ до $-18,4\%$; $\chi^2=4,87$; $p < 0,05$) и, тем более, высокие ($\Delta\text{ОФВ}_{1x} < -18,5\%$) – в 6% случаев. Напротив, у 63% больных II группы выявлялась средняя степень хБГР ($\chi^2=6,3$; $p < 0,05$), доля больных с низкими и высокими показателями хБГР была достоверно меньше (в 17 и 20% случаев, соответственно).

В наибольшей степени отличия в эффективности достижения контроля клинико-функциональных параметров БА в рассматриваемых группах больных прослеживались по окончании 2 этапа исследования. Так, длительное лечение будесонидом/формотеролом по сравнению с монотерапией иГКС позволило уменьшить выраженность симптомов заболевания у преобладающего числа пациентов (58%) до степени интермиттирующего течения БА. Клиническая картина интермиттирующей БА на фоне монотерапии иГКС диагностировалась гораздо реже (в 14% случаев; $\chi^2=15,2$; $p < 0,001$). Следует отметить, что на протяжении исследования предложенные режимы длительной терапии в стабильной дозе препаратом будесонид/формотерол, как и монотерапия средними дозами беклометазона дипропионата, хотя и в меньшей мере, но дают возможность достигнуть значимого улучшения течения БА с хБГР . Такого рода суждение вполне подтверждается при рассмотрении полученного в ходе исследования главного показателя эффективности предложенных режимов базисной противовоспалительной терапии – уровня достижения контроля БА. Исходно в общей выборке больных, включенных в исследование, контроль над симптомами заболевания был достаточно низким, по данным опросника АСТ (Asthma Control Test). Так, контроль над БА отсутствовал у 56% больных, у 44% пациентов был отмечен лишь частичный контроль. По окончании 1 этапа терапии 75,5% больных I группы достигли контролируемого течения астмы (полный и частичный контроль). У пациентов II группы улучшение показателей контроля за этот период прослеживалось с меньшей частотой (в 53% случаев). При этом доля пациентов, не достигших критериев контроля БА, статистически значимо раз-

личалась между собой: в I группе – 24,5%, во II группе – 46,5% ($\chi^2=4,8$; $p < 0,05$).

При оценке динамики показателей контроля над симптомами астмы на протяжении 2 этапа исследования в группе больных, получавших будесонид/формотерол, контролируемое течение астмы было пролонгировано до 94% случаев без увеличения дозы комбинированного препарата. У больных, получавших монотерапию иГКС, зарегистрированы более низкие (56,7%) по сравнению с I группой пациентов показатели контроля над симптомами БА. На протяжении исследования обострения БА регистрировались лишь в зимний период года (у 16,2% пациентов), развивались реже у больных I группы, чем во II группе (соответственно в 3,8 и 12,4% случаев, $\chi^2=4,2$; $p < 0,05$), расценивались как легкой степени тяжести и не требовали изменения стандартного режима терапии.

Таким образом, стратегия использования комбинированной терапии комбинацией будесонид/формотерол в популяции больных БА с хБГР ассоциируется с большей возможностью достижения и поддержания контроля заболевания по сравнению с режимом монотерапии иГКС в зимний и летний периоды года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой / Чуралин А.Г. [и др.] // Пульмонология. 2006. №2. С.94–102.
2. Перельман Н.Л. Сезонные особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.31. С.29–32.
3. Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2006. 42 с.
4. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: ВО Наука, 1993. 246 с.
5. Черняк Б.А. Клиническая практика ведения больных бронхиальной астмой в России: результаты мониторинга // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №3. С.23–28.
6. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2009). URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения: 15.07.2010).
7. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice / Charman K.R. [et all.] // Eur. Respir. J. 2008. Vol.31, №2. P.320–325.

Поступила 26.08.2010

Виктор Павлович Колосов, директор ДНЦ ФПД СО РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Viktor P. Kolosov,
22 Kalinin Str., Blagoveshchensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru