

Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия: результаты длительного применения при бронхиальной астме

С.И. Овчаренко, М.Н. Акулова

Главной задачей лечения больных **бронхиальной астмой** (БА) является достижение и поддержание контроля заболевания. Контроль БА определяется как отсутствие или минимальная выраженность дневных симптомов (не более 2 эпизодов в неделю), отсутствие ночных симптомов, ограничений в повседневной активности и обострений БА, минимальная потребность в препаратах “скорой помощи” (не более 2 эпизодов в неделю), практически нормальная функция легких [1].

Основой терапии БА являются **ингаляционные глюкокортикостероиды** (ИГКС). Эффективность и достаточная безопасность ИГКС не вызывают сомнений, что отражено в национальных и международных рекомендациях по БА [1]. ИГКС значительно превосходят по противовоспалительной активности препараты нестероидной структуры – кромоны и антилейкотриеновые средства. Данные многочисленных исследований показали, что ИГКС уменьшают клинические проявления БА, частоту и тяжесть обострений, повышают качество жизни больных, улучшают показатели функции внешнего дыхания и снижают смертность [1].

Значительным шагом вперед в лечении БА стало добавление к терапии ИГКС **β_2 -агонистов длительного действия** (ДД), так как эта комбинация обеспечивает более эффективный контроль БА по сравнению с монотерапией ИГКС, существенно не увеличивая риск нежелательных эффектов [2]. Этот вывод следует из результатов многочисленных клинических исследований – как зарубежных (GOAL [3], FACET [4], OPTIMA [5], Zetterström O. et al. [6] и др.), так и отечественных [7–10]. Кроме того, комбинированная те-

рапия часто позволяет снизить дозы ИГКС, что также было продемонстрировано в целом ряде исследований [11–14].

В последние годы комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД считаются наиболее эффективными средствами базисной терапии БА [1, 2, 15, 16]. Их использование в виде фиксированных комбинаций (в одном ингаляторе) открывает новые возможности для терапии БА любой степени тяжести и гарантирует, что пациенты обязательно будут получать как бронхорасширяющее средство, так и ИГКС [2, 17–19].

Исследование Lundback B. et al.

Длительная терапия фиксированной комбинацией ИГКС и β_2 -агониста ДД позволяет наиболее значительно уменьшить выраженность симптомов БА за счет доказанного влияния на воспаление в дыхательных путях и бронхиальную гиперреактивность, т.е. на патологические процессы, лежащие в основе заболевания.

В 2006 г. были опубликованы результаты годовичного рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах с последующим двухлетним открытым периодом наблюдения [20]. Целью данной работы являлось сравнение монотерапии β_2 -агонистом ДД сальметеролом (Сал), монотерапии ИГКС флутиказона пропионатом (ФП) и лечения фиксированной комбинацией Сал/ФП (Серетид) в отношении достижения длительного контроля БА легкой и средней тяжести.

В исследование было включено 282 пациента с БА. В течение первого месяца вводного периода пациенты продолжали предшествующую терапию, в последующий месяц больным, получавшим ИГКС, доза препаратов была уменьшена до 400 мкг/сут или менее по будесониду. По завершении вводного периода больные были рандомизированы в три **группы терапии**:

- сальметерол 50 мкг дважды в день;
- флутиказона пропионат 250 мкг дважды в день;

Светлана Ивановна Овчаренко – профессор, кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова.

Мария Николаевна Акулова – врач-пульмонолог, аспирант кафедры.

- сальметерол/флутиказона пропионат 50/250 мкг дважды в день.

Данную терапию пациенты получали в течение 12 мес.

Критериями для оценки эффективности лечения являлись:

- количество пациентов с неконтролируемой БА (нуждавшихся в увеличении объема терапии в связи с отсутствием контроля БА) к окончанию лечебного периода;
- количество пациентов, имевших ≥ 2 обострений в течение 12 мес после рандомизации;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха (ПСВ);
- выраженность бронхиальной гиперреактивности при проведении провокационного теста с метахолином;
- количество дней и ночей без симптомов;
- количество дней и ночей без использования препарата “скорой помощи”.

В случае отсутствия контроля БА объем терапии увеличивали. Считали, что БА не контролируется, если у пациента развивалось ≥ 2 обострений за 12 мес или если в последние 2 нед этого периода имелось хотя бы два из следующих критериев:

- ≥ 2 эпизодов ночных симптомов, требовавших применения препарата “скорой помощи”;
- дневные симптомы, требовавшие применения препарата “скорой помощи” чаще, чем через день;
- вариабельность ПСВ $\geq 20\%$ в течение >4 дней;
- снижение ПСВ на 15% и более от лучшего показателя или снижение ОФВ₁ на 10% и более.

При регулярной терапии Сал/ФП (Серетидом) значительно меньшей доле пациентов (10,5%) потребовалось увеличение объема терапии, чем при монотерапии ФП (34,8%) или Сал (61,1%); $p < 0,001$. Комбинированная терапия Сал/ФП (Серетидом) сопровождалась достоверно меньшей частотой обострений БА (4,2%) в течение 12 мес, чем лечение ФП (17,4%; $p < 0,01$) и прием Сал (40%; $p < 0,001$). Через 12 мес терапии Сал/ФП (Серетидом) отмечено достоверно более выраженное ($p < 0,01$) улучшение показателей бронхиальной проходимости: прирост ПСВ составил в этой группе 38 л/мин по сравнению с группами ФП (21 л/мин) и Сал (7 л/мин), а ОФВ₁ увеличился сильнее, чем при монотерапии Сал [20].

Еще более важно то, что комбинированная терапия Сал/ФП (Серетидом) обеспечивала значительно более выраженное снижение бронхиальной гиперреактивности, чем монотерапия ФП. Это значит, что комбинированная терапия более активно подавляла воспалительный процесс в бронхиальном дереве, чем монотерапия ИГКС. Причем если положительная динамика симптомов БА отмечалась в течение первых дней терапии, улучшение показателей бронхиальной проходимости – в течение первых недель, то, как известно, для уменьшения бронхиальной гиперреактивности требуются месяцы и годы лечения постоянными дозами противовоспалительных препаратов. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что поддер-

живающую терапию БА необходимо проводить длительно (в течение месяцев, лет) даже в отсутствие каких-либо симптомов.

Авторы продолжили наблюдение за пациентами в течение еще 2 лет по завершении 12 мес двойной слепой фазы исследования (общая продолжительность лечения в исследовании составила 3 года) [21]. В течение этого периода больные также получали лечение постоянными дозами Сал/ФП, ФП или сальметерола. В случае отсутствия контроля БА врач увеличивал объем терапии по заранее определенной схеме. После достижения контроля БА лечение продолжали, не снижая дозы препаратов.

Полученные данные еще раз подчеркнули, что продолжение терапии БА постоянными дозами препаратов даже в отсутствие симптомов заболевания приносит дополнительную пользу пациентам. Действительно, по мере увеличения продолжительности лечения и Сал/ФП, и ФП росла доля пациентов с длительным устойчивым контролем БА (полным контролем), неуклонно снижалась выраженность бронхиальной гиперреактивности (т.е. активность воспаления в дыхательных путях). При этом комбинированная терапия обеспечивала лучшие результаты лечения, чем монотерапия ИГКС: лечение Сал/ФП (Серетидом) в течение 3 лет обеспечивало достижение полного контроля БА (полного отсутствия симптомов) у подавляющего большинства больных (71%) по сравнению с монотерапией ФП (46%). Среди пациентов, достигших полного контроля БА, терапия комбинацией Сал/ФП приводила к более выраженному снижению бронхиальной гиперреактивности по сравнению с терапией ФП. Особенно важно, что примерно у трети больных с полным контролем БА к концу 3-го года лечения бронхиальная реактивность снизилась до уровня здоровых лиц [21].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что применение при легкой и среднетяжелой БА комбинированного ингалятора Сал/ФП в фиксированной дозе (2 ингаляции по 50/250 мкг в сутки) позволяет достичь и длительно поддерживать контроль БА у большинства пациентов. Терапия Сал/ФП по сравнению с монотерапией ФП значительно чаще позволяет достигать контроля БА, обеспечивает более значительное улучшение функциональных показателей (ОФВ₁ и ПСВ) и снижение частоты обострений, что может быть обусловлено более выраженным подавлением воспаления в дыхательных путях.

Собственные данные

Терапия фиксированными комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов ДД отличается не только высокой эффективностью, но и удобством для пациентов. Такой субъективный фактор, как **удобство применения**, оказывает очень большое влияние на успех терапии. Работы зарубежных исследователей, посвященные изучению приверженности больных к терапии, как правило, основываются на оценке **комплаенса** [22] – понятия, которое отражает выполнение или невыполнение пациентом тех или иных рекомендаций врача.

При этом вне поля зрения остается значительно более широкий круг явлений – в частности, желание и возможность для больного следовать врачебным назначениям. В силу этого в России при изучении приверженности к лечению предлагают использовать такой параметр, как **кооперативность**, который учитывает не только выполнение пациентом врачебных рекомендаций, но и его мнение относительно заболевания, характера терапии, ее доступности (Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., 1997) [23].

Кооперативность включает в себя следующие показатели: исходная кооперативность, уровень кооперативности во время сотрудничества врача и пациента, удовлетворенность этим сотрудничеством, осведомленность больного о своем заболевании и лечении, оценка пациентом степени опасности болезни, возможность приобретения лекарств, искренность пациента. Для оценки кооперативности больных БА предложен специализированный вопросник “Индекс кооперации при бронхиальной астме” (ИкБА-50, Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С.). Вопросник содержит 50 вопросов, ответы на которые позволяют количественно оценить кооперативность больного по 8 критериям (используется метод суммирования рейтингов) [24].

Мы изучали эффективность и безопасность долговременной комбинированной терапии, а также оценивали кооперативность больных БА при использовании фиксированной комбинации ИГКС и β_2 -агониста ДД по сравнению с применением двух отдельных ингаляторов, содержащих ИГКС и бронхорасширяющий препарат.

В исследование включались больные БА в возрасте от 16 до 75 лет, наблюдавшиеся в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова ММА им. И.М. Сеченова с сентября 2004 г. по сентябрь 2005 г. Всего в исследование было включено 46 больных (33 женщины и 13 мужчин) в возрасте от 33 до 74 лет ($54,5 \pm 11,0$ лет). Средняя длительность БА составила $14,3 \pm 9,8$ года; заболевание имело легкое течение у 3 пациентов, среднетяжелое – у 22, тяжелое – у 21.

В I периоде исследования пациенты в течение 6 мес получали терапию двумя ингаляционными препаратами: ИГКС (флутиказона пропионат, будесонид или беклометазона дипропионат) и регулярно бронхорасширяющим препаратом (сальбутамол, ипратропия бромид, фенотерол/ипратропия бромид, формотерол). Пациенты ежемесячно посещали врача, а также вели дневник самоконтроля, в котором дважды в день фиксировали показатели ПСВ, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, количество приступов удушья (в дневное и ночное время). Оценка показателей кооперативности проводилась исходно и через 6 мес лечения. На фоне терапии двумя отдельными ингаляторами достоверных изменений показателей кооперативности не было выявлено. К концу I периода исследования состояние всех пациентов было стабильным.

Во II периоде исследования были переведены на терапию постоянными дозами фиксированных комбинаций

ИГКС и β_2 -агонистов ДД (сальметерол/флутиказона пропионат или будесонид/формотерол) 26 из 46 пациентов – 17 женщин и 9 мужчин в возрасте от 35 до 73 лет (в среднем $52,5 \pm 13,3$ года). Средняя длительность заболевания составила $10,7 \pm 7,4$ года; легкое течение БА имела у 2 пациентов, среднетяжелое – у 14, тяжелое – у 10. Дозы ИГКС в составе фиксированных комбинаций были эквивалентны дозам ИГКС, применявшимся в I периоде исследования.

За время наблюдения во II периоде исследования (6 мес) лишь у 5 пациентов (несмотря на простудные заболевания у 13 больных, сильный эмоциональный стресс у 2 человек, оперативное вмешательство в 1 случае) отмечено обострение БА, при этом для его купирования было достаточно увеличения дозы комбинированного препарата. Прием комбинированных препаратов не приводил к развитию нежелательных эффектов, требовавших изменения терапии.

Оценка кооперативности осуществлялась перед назначением комбинированного препарата и через 6 мес его применения. На фоне применения фиксированных комбинаций отмечалось достоверное улучшение ряда показателей кооперативности пациентов, таких как исходная кооперативность ($56,9 \pm 9,7$ до $63,2 \pm 7,7\%$, $p = 0,003$), информированность ($38,2 \pm 9,9$ до $45,6 \pm 9,6\%$, $p = 0,0001$), удовлетворение от кооперации ($89,9 \pm 5,4$ до $94,0 \pm 5,1\%$, $p = 0,006$), общий индекс кооперации ($62,4 \pm 5,6$ до $65,9 \pm 5,4\%$, $p = 0,002$), а также снижение показателя “осознание опасности” ($39,8 \pm 14,8$ до $34,9 \pm 13,7\%$, $p = 0,008$). Положительные изменения показателей “текущая кооперативность”, “потребность в безопасности” и “доступность средств реализации” не были статистически достоверными.

Улучшение приверженности пациентов к терапии в большой степени может быть отнесено на счет терапии фиксированной комбинацией ИГКС и β_2 -агониста ДД в виде одного ингалятора. Наше заключение базируется на сопоставлении показателей кооперативности, полученных в I периоде исследования (у пациентов, которые в течение 6 мес наблюдались в клинике, получали терапию 2 отдельными ингаляторами, были обучены самоконтролю и использованию пикфлоуметра, ощущали заботу о себе), и во II периоде – на фоне применения в качестве базисной терапии одного комбинированного ингалятора (также в течение 6 мес). Лечение двумя отдельными препаратами в I периоде исследования не привело к статистически значимым изменениям кооперативности пациентов. Напротив, долговременная терапия постоянной дозой фиксированной комбинации ИГКС и β_2 -агониста ДД с помощью одного ингалятора обеспечила достоверное улучшение показателей кооперативности. Кроме этого, вероятно, определенный вклад в улучшение кооперативности могло внести уменьшение числа ингаляций в сутки. Улучшение кооперативности больных БА способствует стабилизации клинического состояния, уменьшению количества и выраженности обострений.

Заключение

Согласно международным и российским рекомендациям комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД служат наиболее эффективными средствами базисной терапии БА. Добавление ингаляционных β_2 -агонистов ДД к регулярной терапии ИГКС уменьшает выраженность симптомов БА и частоту обострений, улучшает функцию легких, снижает потребность в препаратах “скорой помощи” и позволяет достигнуть контроля БА у большего числа больных, быстрее и при использовании меньшей дозы ИГКС, чем при монотерапии ИГКС. При этом комбинированная терапия существенно не отличается от монотерапии ИГКС по частоте нежелательных явлений.

Результаты длительного (3-годичного) исследования комбинированного препарата Серетид (сальметерол/флутиказона пропионат) и его отдельных компонентов (в постоянных дозах) показали, что назначение комбинированного препарата позволяет значительно чаще достигать полного отсутствия любых проявлений БА по сравнению с монотерапией ФП – полный контроль БА достигался соответственно почти у 3/4 и 1/2 всех пациентов через 3 года терапии. Это обусловлено более выраженным влиянием комбинированного препарата на бронхиальную гиперреактивность и воспаление в дыхательных путях.

Терапия фиксированными комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов ДД отличается не только высокой эффективностью, но и удобством для пациентов, сопровождающаяся улучшением кооперативности больных, что очень важно для успеха проводимого лечения.

Список литературы

- GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // http://www.ginasthma.com/workshop_revised.pdf
- Ni C.M. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2005. V. 4. CD005535.
- Bateman E.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. № 8. P. 836.
- Pauwels P.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405.
- O'Byrne P.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 1392.
- Zetterström O. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. P. 262.
- Смоленов И.В. и др. // Пульмонология. 2002. № 3. С. 70.
- Цой А.Н. и др. // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 4. С. 2.
- Емельянов А.В., Елизарова Т.Е. // Пульмонология. 2003. № 1. С. 63.
- Княжеская Н.П. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003. № 2. С. 25.
- Lemanske R.F. et al. // JAMA. 2001. V. 285. P. 2594.
- Hawkins G. et al. // Br. Med. J. 2003. V. 326. P. 115.
- Bateman E.D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. V. 117. P. 563.
- Lalloo U.G. et al. // Chest. 2003. V. 123. № 5. P. 1480.
- Kips J. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2002. V. 15. № 6. P. 485.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- Shrewsbury S. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 320. P. 1368.
- Цой А.Н. и др. // Пульмонология. 2004. № 1. С. 83.
- Aubier M. et al. // Resp. Med. J. 1999. V. 93. P. 876.
- Lundback B. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. № 1. P. 2.
- Lundback B. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. P. 218.
- Cochrane G.M. // Drugs. 1996. V. 52. Suppl. 6. P. 12.
- Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.
- Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. // Пульмонология. 2003. № 2. С. 42.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832.