Исследование GOAL: новая цель терапии бронхиальной астмы

Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский

Самым замечательным событием в терапии бронхиальной астмы (БА) за последние несколько десятилетий является открытие того, что совместное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих β_2-агонистов существенно превосходит по эффективности монотерапию ИГКС, а также их сочетания с другими базисными препаратами [1]. Стало ясно, что совместное применение этих двух классов препаратов открывает совершенно новые возможности в терапии, а точнее, в достижении максимального эффекта. Однако до недавнего времени никто не знал, насколько терапия БА может быть успешной и к какой максимальной цели необходимо стремиться. Всемирная организация здравоохранения в руководстве по диагностике и лечению БА (GINA, [2]) в качестве цели лечения указывает **достижение контроля БА**, который определяется как совокупность следующих показателей:

- минимальное количество симптомов (в идеале – полное отсутствие);
- минимальное количество обострений БА или нечастые обострения;
- отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью;
- минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия (в идеале – полное отсутствие);
- отсутствие ограничений в повседневной активности или выполнении физических упражнений;
- циркадные вариации пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 20%;
- нормальная (или близкая к нормальной) ПСВ;
- минимальные побочные эффекты лечения (или их полное отсутствие).

Людмила Михайловна Огородова – профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.
Федор Игоревич Петровский – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Масштабные исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, показали, что у подавляющего большинства пациентов течение БА не контролируется, сохраняется значительное количество симптомов, существенно снижено качество жизни [3–5]. В результате и пациенты, и многие врачи воспринимают цель терапии, декларированную GINA, как нереалистичную. Ситуация усугублялась также тем, что формулировки отдельных составляющих цели терапии в GINA неоднозначны и могут быть по-разному интерпретированы (например, “минимальное количество обострений БА или нечастые обострения”). Все это обусловливает крайне низкий уровень ожиданий от терапии БА и отсутствие стремления к наилучшему результату.

Таким образом, с одной стороны, имелись рекомендации лечить БА до достижения контроля заболевания, а с другой стороны, оставалось не вполне понятным, что же такое контроль и какого качественного уровня контроля БА можно достичь. Эксперты и члены руководящего комитета GINA решили устранить этот недостаток и разработали исследование, основной задачей которого было установить, возможно ли достижение контроля БА и у какой доли пациентов. Так появилось исследование **GOAL – Gaining Optimal Asthma controL (достижение оптимального контроля астмы)** [6].

Дизайн исследования GOAL

GOAL – это рандомизированное стратифицированное двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах с продолжительностью лечебного периода 1 год. Цель его состояла в том, чтобы установить, может ли быть достигнут контроль БА, основанный на совокупности изложенных в GINA целей лечения, и если да, то у какого количества пациентов. В исследовании участвовали более 300 центров 44 стран, что позволило включить 3421 пациента с БА. В качестве средств базисной терапии были выбраны ИГКС флутиказон (Фликсотид) и комбинированный препарат сальметерол/флутиказон (Серетид). Пациенты распределялись в терапевтические группы (флутиказона или Серетида) случайным образом, что позволило сопоставить эффективность этих различных подходов в достижении контроля БА.

Для оценки степени контроля БА в исследовании GOAL использовалась совокупность 7 характеристик течения заболевания, включавшая как объективные (например, ПСВ), так и субъективные показатели (например, балльную оценку симптомов). Такой подход позволяет более строго и объективно оценить течение БА, а также влияние терапии на заболевание и жизнь пациента в целом. Именно использование совокупности показателей для определения цели терапии является наиболее адекватным и клинически значимым [2], тогда как использование единственной характеристики для оценки уровня контроля может привести к завышению почти в 2 раза доли пациентов, достигших контроля [7].

В отличие от руководства GINA, не дающего четкого определения отдельным показателям контроля заболевания, в исследовании GOAL были использованы однозначные критерии и сформулированы 2 уровня контроля БА (табл. 1). При этом хороший кон-

троль являлся практическим и более определенным эквивалентом уровня контроля, рекомендованного GINA.

Чтобы ответить на основной вопрос исследования, был разработан уникальный дизайн (рис. 1), в основе которого лежало постепенное увеличение дозы ИГКС с 12-недельными интервалами до тех пор, пока не будет достигнут полный контроль БА, или до достижения максимальной дозы (сальметерол/флутиказон 100/1000 мкг/сут или флутиказон 1000 мкг/сут). Этот вариант подбора дозы наиболее соответствует реальной клинической практике, обеспечивая гибкий подход и оптимальную терапию для каждого пациента.

Выбор стартовой дозы основывался на объеме терапии, которую пациенты получали до включения в исследование. Для пациентов, ранее не применявших ИГКС (страта 1) или получавших ⩽500 мкг/сут беклометазона дипропионата или эквивалент (низкие дозы, страта 2), стартовая доза составляла 200 мкг/сут флутиказона или 100/200 мкг/сут комбинированного препарата сальметерол/флутиказон. Для пациентов, получавших

Таблица 1. Уровни и критерии контроля БА

Показатели	Уровни контроля БА	
	хороший контроль* (наличие не менее двух из критериев 1–3 и всех критериев 4–7)	**полный контроль* (наличие всех критериев 1–7)**
1. Дневные симптомы	⩽2 дней в неделю с оценкой симптомов >1 балла	Нет
2. Использование β_2-агониста короткого действия	⩽2 дней и ⩽4 раз всего за неделю	Нет
3. Утренний показатель ПСВ	⩾80% от должного значения каждый день	⩾80% от должного значения каждый день
4. Пробуждения ночью	Нет	Нет
5. Обострения	Нет	Нет
6. Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
7. Побочные эффекты от лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

* Необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении по меньшей мере 7 из 8 последовательных недель.

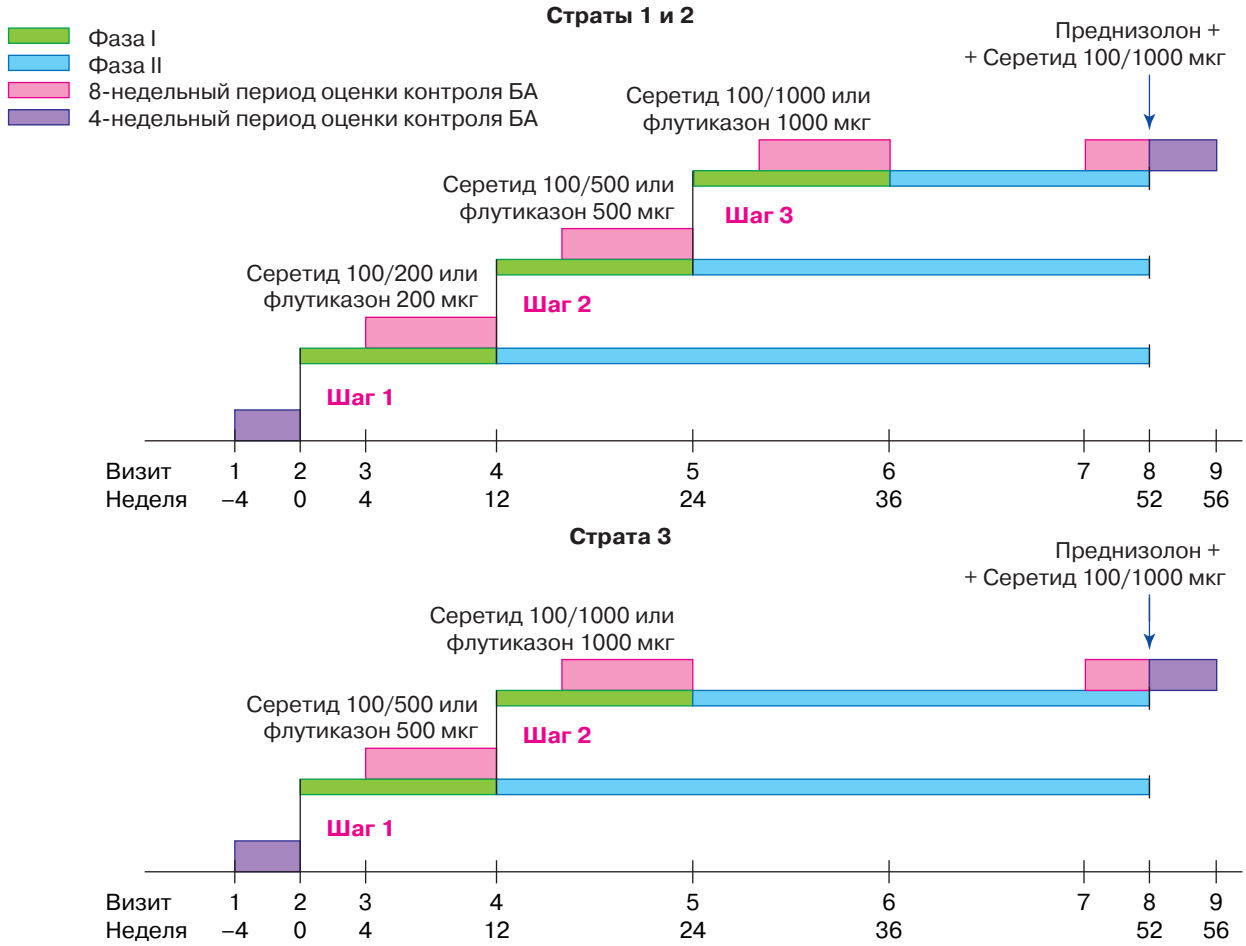

Рис. 1. Дизайн исследования GOAL.

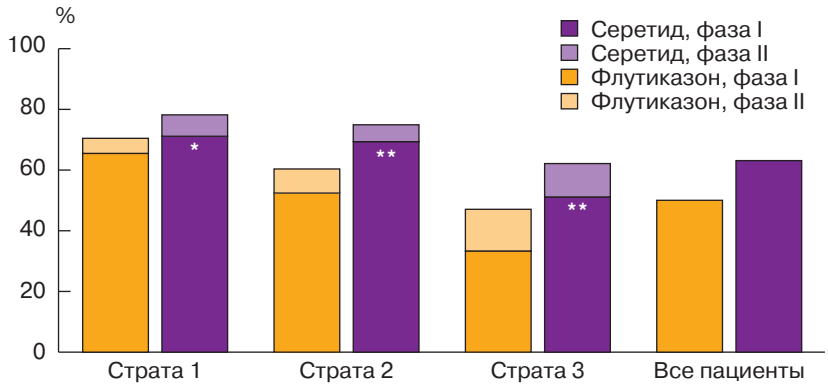

Рис. 2. Доля пациентов (%), у которых был достигнут по меньшей мере хороший контроль БА в фазы I и II (* – p = 0,039 по сравнению с флутиказоном; ** – p < 0,001 по сравнению с флутиказоном).

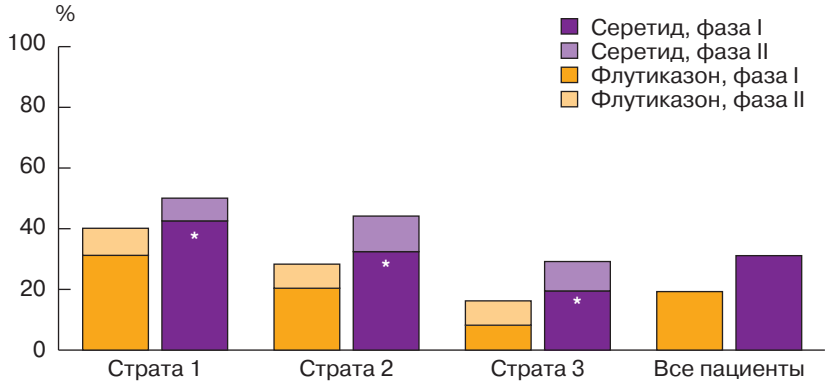

Рис. 3. Доля пациентов (%), у которых был достигнут полный контроль БА в течение фазы I и фазы II (* – p < 0,001 по сравнению с флутиказоном).

500–1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент (средние дозы, страта 3), стартовая доза составляла 500 мкг/сут флутиказона или 100/500 мкг/сут комбинированного препарата сальметерол/флутиказон. Эти суточные дозы препаратов назначались в 2 приема. Использование стратификации позволило в самом начале исследования назначить пациентам такие дозы базисных препаратов, которые бы соответствовали тяжести течения БА у каждого пациента.

Этап выбора дозы, позволяющей достичь полного контроля, составил фазу I исследования и длился от 12 нед (в случае, если полный контроль был достигнут при применении стартовой дозы) и более. При достижении полного контроля (или максимальной дозы ИГКС, предусмотренной исследованием) пациенты включались в фазу II (фаза поддерживающей терапии), когда они продолжали получать терапию, при которой был достигнут полный контроль (или максимальную разрешенную дозу), до окончания исследования. Если полного контроля не удавалось достичь в течение 1 года лечебного периода, пациенты включались в 4-недельный открытый период исследования, имевший целью установить, возможно ли достижение полного контроля при применении системных глюкокортикостероидов (ГКС) и максимальных доз Серетида. В ходе исследования контроль БА оценивался на протяжении последних 8 нед каждого 12-недельного интервала подбора дозы (фаза I), а также на протяжении последних 8 нед фазы II.

Результаты GOAL

Хороший контроль БА

Хотя основной задачей GOAL было установить, возможно ли достижение декларированных в GINA целей терапии (т.е. хорошего контроля БА), дизайн исследования предполагал стремление к полному контролю. Это вполне логично: чем к большему результату будут стремиться врач и пациент, тем большего они смогут достичь.

В течение фазы I у 63% пациентов, получавших Серетид, был достигнут по меньшей мере хороший контроль по сравнению с 50% пациентов при применении флутиказона. Уровень контроля повышался с течением времени, и при применении Серетида к концу фазы II у большинства пациентов из всех трех страт был достигнут хороший контроль (рис. 2). Необходимо отметить, что комбинированный препарат оказался значительно эффективнее монотерапии ИГКС у пациентов, никогда ранее не получавших ИГКС (страта 1) и для которых введение в терапевтический режим длительнодействующих β_2-агонистов традиционно считается необязательным [2].

Таким образом, было установлено, что при стремлении к полному контролю и применении комбинированного препарата сальметерол/флутиказон у подавляющего большинства пациентов возможно достижение уровня контроля БА, соответствующего рекомендованному GINA. Это самый важный вывод, сделанный из результатов исследования.

Полный контроль БА

Другой важной и интригующей задачей исследования GOAL было определение доли пациентов, у которых возможен полный контроль БА. Полный контроль, соответствующий определению GOAL, является самым строгим показателем контроля БА из всех когда-либо использовавшихся и фактически представляет собой максимально высокую планку успешности терапии. Полный контроль БА означает, что пациент не имеет ни одного симптома БА каждый день на протяжении 7 из 8 последовательных недель (см. табл. 1).

В страте 1 у 42% пациентов, принимавших Серетид, был достигнут

полный контроль в течение фазы I по сравнению с 31% пациентов, получавших флутиказон. С течением времени уровень контроля БА повышался, и к концу фазы II у 50% пациентов, применявших Серетид, был достигнут полный контроль.

В страте 2 у 32 и 44% пациентов, получавших Серетид, был достигнут полный контроль в течение I и II фаз исследования соответственно. В этой группе Серетид также оказался эффективнее флутиказона.

Даже у 29% самых "тяжелых" пациентов (страта 3) при применении Серетида к окончанию исследования удалось добиться полного контроля. При использовании флутиказона такой результат был получен только у 16% пациентов (рис. 3).

При стремлении к полному контролю и сохранении терапии в объеме, предусмотренном исследованием, количество пациентов, у которых был достигнут полный контроль, постоянно увеличивалось (рис. 4). Эти данные указывают на то, что для получения наилучших результатов необходима длительная терапия.

В целом вне зависимости от использовавшейся до начала исследования терапии почти у трети пациентов, получавших Серетид, удалось достичь полного контроля к концу фазы I и более чем у 40% – к концу фазы II. С учетом очень жестких требований, заложенных в определение полного контроля БА в исследовании GOAL, этот результат впечатляет – особенно на фоне данных о том, что на практике в настоящее время БА контролируется менее чем у 5% пациентов [3].

Среди пациентов, у которых в ходе исследования был достигнут полный контроль, 69% сохранили его до окончания 12-месячного лечебного периода. Таким образом, при регулярном применении Серетида полный контроль может сохраняться на протяжении длительного времени.

При использовании комбинированного препарата оказалось возможным достичь хорошего и полного контроля БА у большего количества пациентов, чем при монотерапии флутиказоном в такой же или большей дозировке (рис. 5). Следовательно, выбор для терапии комбинированного препарата позволяет снизить вероятность побочных эффектов (отсутствие или минимальное количество побочных эффектов является одной из целей лечения БА, согласно рекомендациям GINA), что особенно важно в условиях негативного влияния стероидофобии. Кроме того, при применении Серетида хороший и полный контроль достижим в более короткие сроки. Это дает возможность врачу быстрее добиться желаемого результата, а пациенту скорее вернуться к нормальной жизни.

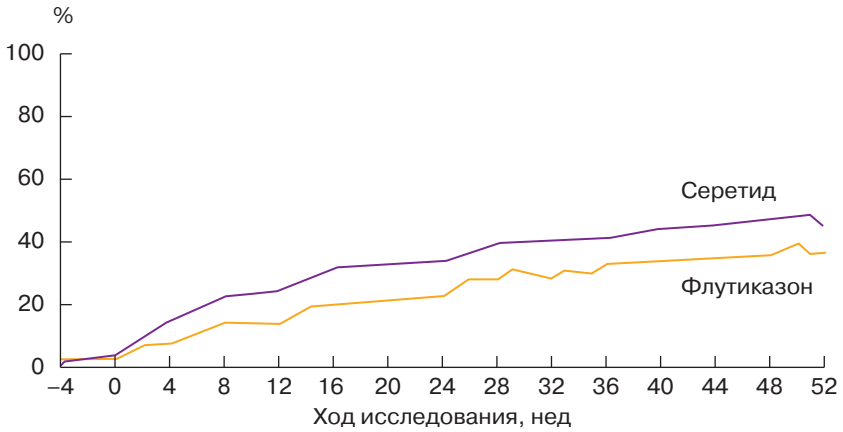

Рис. 4. Доля пациентов, у которых был достигнут полный контроль БА (%): улучшение продолжалось на протяжении всего лечебного периода.

Безопасность лечения

Достижение и поддержание полного контроля БА требует длительного применения препарата, поэтому в исследовании GOAL проводилась тщательная оценка безопасности лечения.

Наиболее распространенными (частота ≥5%) нежелательными явлениями были: назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, головная боль, синусит, грипп – заболевания, часто встречающиеся в общей популяции и заканчивающиеся выздоровлением с минимальным количеством осложнений.

Исследование 24-часовой экскреции кортизола с мочой выявило минимальное влияние проводившейся терапии на синтез этого гормона. Большинство пациентов (92%) к окончанию исследования имели нормальный или высокий уровень кортизола в суточной порции мочи, что указывает на отсутствие угнетения функции надпочечников.

Полученные в исследовании GOAL данные по безопасности терапии не отличаются (ни качественно, ни количественно) от данных, полученных в исследованиях меньшей продолжительности или с меньшими дозами ИГКС [8]. Это позволяет утверждать, что стремление максимально контролировать болезнь не сопровождается увеличением риска нежелательных явлений.

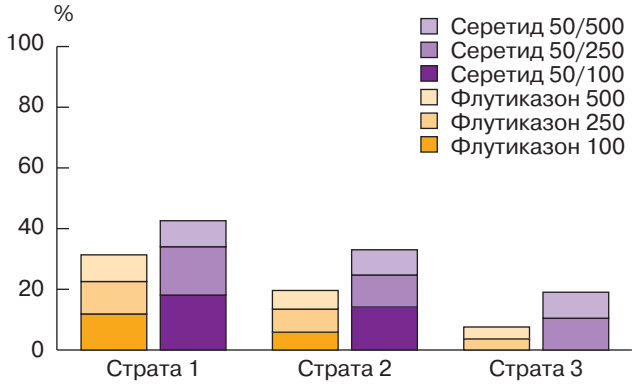

Рис. 5. Дозы ИГКС, при которых был достигнут полный контроль БА.

Таблица 2. Частота обострений (случаев на пациента в год) во время фазы I и фазы II

Группы пациентов	Фаза I		Фаза II	
	Серетид	Флутиказон	Серетид	Флутиказон
Страта 1	0,08	0,17	0,06	0,12
Страта 2	0,18	0,25	0,08	0,10
Страта 3	0,60	0,63	0,19	0,31

Обострения БА

Необходимо признать, что направленная на достижение полного контроля БА терапия является довольно обременительной. Она требует от пациента не только самодисциплины (регулярное использование препарата, заполнение дневника самоконтроля, измерение ПСВ), но и достаточно частого посещения врача. С другой стороны, известно, что использование ИГКС или их комбинации с длительнодействующими β_2-агонистами приводит к определенным положительным результатам, которые подробно описаны (уменьшение частоты симптомов, улучшение функции легких, снижение частоты и тяжести обострений). При этом для получения, на первый взгляд, "удовлетворительных" результатов вовсе не требуется стремление к полному контролю. Так зачем же нужен полный контроль и усилия, необходимые для его достижения?

Социальный ущерб, причиняемый заболеванием, складывается в основном из влияния болезни на качество и продолжительность жизни. Сами пациенты, характеризуя желаемые цели терапии, в первую очередь, называют снижение количества обострений и возможность вести "нормальную жизнь" [9]. Учитывая, что смертельные исходы при БА приходятся на периоды обострений, стремление врачей снизить социальное бремя болезни и желания пациентов полностью совпадают. Поэтому и врач, и пациент должны делать выбор в пользу той терапевтической стратегии, которая обеспечит наилучшее качество жизни и минимальное количество обострений.

В исследовании GOAL было показано, что применение Серетида, направленное на достижение полного контроля БА, приводит к почти трехкратному снижению количества среднетяжелых/тяжелых обострений – требующих назначения пероральных ГКС, обращения за неотложной помощью или госпитализации. При достижении полного контроля частота обострений становится минимальной (табл. 2). Во второй фазе исследования при использовании Серетида частота обострений в страте 2 составила 0,08 случая на пациента в год, что эквивалентно 1 обострению за 13 лет, а в страте 3 (среди самых тяжелых пациентов) – 0,19 случая, что соответствует 1 обострению за 5 лет. Эти данные заслуживают сравнения с результатами исследования AIRE, в котором показано, что сейчас более половины больных имеют обострения БА по меньшей мере 1 раз в год, а 30% обращались за неотложной помощью в течение последнего года [3].

Таким образом, достижение и поддержание полного контроля позволяет пациенту быть свободным от обострений БА или испытывать их крайне редко.

Качество жизни

Помимо значительного снижения числа обострений, терапия, нацеленная на полный контроль БА, приводит к существенному улучшению качества жизни. Качество жизни – это комплексный показатель, характеризующий степень выраженности симптомов, влияние заболевания на ежедневную активность, эмоциональную сферу и отношение к воздействию факторов окружающей среды [10].

В исследовании GOAL исходно качество жизни было сопоставимым во всех трех стратах, что косвенно указывает на то, что даже при легкой БА пациенты испытывали значительное негативное влияние болезни.

К окончанию исследования у большинства пациентов удалось добиться умеренного или выраженного улучшения качества жизни (рис. 6). По сравнению с флутиказоном Серетид оказывал более значимое положительное влияние на этот показатель – вероятно, благодаря большему потенциалу в достижении полного контроля БА. К концу исследования подавляющее большинство пациентов, получавших комбинированный препарат, имели нормальное или близкое к нормальному качество жизни (ему соответствует показатель 6 баллов по шкале AQLQ). Нельзя недооценивать этот результат, поскольку нормальное качество жизни – это успешность в карьере, возможность заниматься любимым видом спорта или хобби, иметь полноценные супружеские отношения, играть с детьми, выполнять

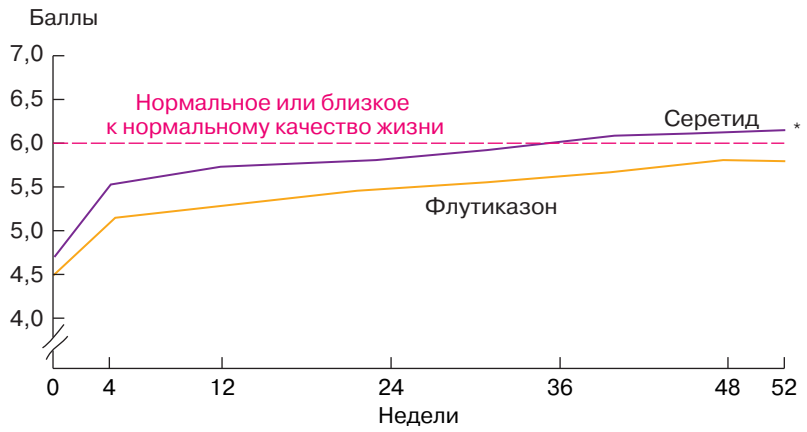

Рис. 6. Изменение качества жизни (в баллах по шкале AQLQ) в процессе лечения (* – $p < 0,008$ по сравнению с флутиказоном).

работу по дому, а также другие важные составляющие повседневной жизни.

Заключение

В исследовании GOAL было доказано, что при стремлении к полному контролю БА и использовании комбинированного препарата сальметерол/флутиказон у подавляющего большинства пациентов возможно достижение уровня контроля, соответствующего рекомендованному GINA, а у значительной части пациентов может быть достигнут полный контроль.

По мнению авторов исследования, эти результаты могут привести к существенным изменениям рекомендаций GINA, с введением следующих ключевых положений:

- полный контроль должен быть целью терапии БА для всех пациентов, независимо от степени ее тяжести;
- комбинация ИГКС с длительнодействующим β_2-агонистом должна стать терапией выбора у всех пациентов с БА, поскольку она обеспечивает бóльшую эффективность в достижении полного контроля.

Список литературы

1. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 1. P. 182.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2002. Publication № 02-3659.
3. AIRE, 1999. Asthma insights and reality in Europe: Executive summary // http://www.asthma.ac.psiweb.com/executive/mn_exec_summary_index.html
4. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary // http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm
5. Lai C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 263.
6. Bateman E.D. et al. // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
7. Clark T. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. Suppl. 38. S. 47.
8. Clark T. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 113. № 2. Suppl. 1. S. 115.
9. Measuring Clinical Outcomes in Asthma: A Patient Focused Approach / Ed. by Pearson M.G., Bucknall C. London, 1999.
10. Juniper E.F. et al. // Thorax. 1992. V. 47. P. 76.