

# Контроль над бронхиальной астмой: можем ли мы достичь большего?

**Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, Т.П. Прохорова**

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медицинской проблемой. Число больных оценивается в 300 млн. человек, что эквивалентно населению США [1]. По всей вероятности, рост заболеваемости продолжится с изменением образа и уровня жизни в развивающихся странах в сторону западного [1]. В Западной Европе, например, количество больных удвоилось за последние 10 лет [2]. Ежегодно БА уносит примерно 180 тыс. жизней, многие из которых могли бы быть спасены при адекватном лечении и обращении пациентов [1, 2].

## GINA и контроль БА: где мы ошиблись?

БА является хроническим заболеванием, излечение от которого пока, к сожалению, невозможно. В настоящее время целью лечения БА является достижение контроля заболевания, но что это означает на самом деле?

Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по астме (GINA), целями лечения БА являются [3]:

- минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью;
- минимальное количество обострений;
- отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью;

**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.  
**Татьяна Павловна Прохорова** – главный педиатр Комитета здравоохранения г. Сургут.

- минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия;
- отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений;
- близкая к нормальной функция легких;
- полное отсутствие или минимальные проявления побочных эффектов лечения.

Эти цели лечения одинаковы для всех пациентов, вне зависимости от тяжести заболевания. GINA декларирует, что контроль БА может и должен достигаться и поддерживаться у большинства пациентов [3]. Это очень важно, поскольку в настоящее время как врачи, так и пациенты зачастую думают, что уровень контроля, который может быть достигнут при тяжелой БА, гораздо ниже, чем при легкой БА. Тем не менее как при тяжелой, так и при легкой БА необходимо стремиться к достижению одинаковых целей.

Сложность практического применения перечисленных в рекомендациях GINA критериев эффективности лечения заключается в том, что используемые термины (“минимальное количество симптомов”, “близкая к нормальной функция легких” и т.п.) неоднозначны и могут трактоваться по-разному.

Исследования, предпринятые для оценки результатов лечения БА, показывают, что они в настоящее время далеки от идеала даже в развитых странах. Так, исследование **Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE)** [4], проведенное недавно в 7 европейских странах в популяции 2800 взрослых и детей, больных БА различной степени тяжести, выявило, что терапия БА очень далека от рекомендуемой руководством GINA. За последние 4 недели почти половина пациентов (46%) ис-

пытывала симптомы БА по меньшей мере 1 раз в неделю; 30% просыпались из-за симптомов БА по меньшей мере 1 раз в неделю, а 6% – каждую ночь. В течение последнего года у 61% больных наблюдались внезапные тяжелые эпизоды БА, из-за чего 30% обращались за неотложной медицинской помощью. Короткодействующие бронходилататоры на протяжении последних 4 нед применяли 63% пациентов, причем из них большая часть – ежедневно. Большинство пациентов (63%) отмечали, что БА ограничивает такие аспекты их жизни, как профессиональная деятельность, занятия спортом, сон и в целом образ жизни. 48% больных имели симптомы БА, спровоцированные физической нагрузкой, на протяжении последнего года и 24% – по меньшей мере 1 раз в неделю.

В целом только у 5% пациентов был достигнут контроль заболевания, соответствующий критериям GINA. По результатам исследования AIRE также можно сделать вывод о том, что использование единственного показателя (например, дневных симптомов) вместо их совокупности для оценки уровня контроля БА может привести к его переоценке. Несмотря на значительные расхождения между целями лечения, заявленными GINA, и реальной ситуацией, большинство пациентов охарактеризовали свое заболевание как полностью или хорошо контролируемое. Кроме того, более половины пациентов считали, что не существует способов воздействия на воспаление, лежащее в основе БА. Это отражает низкий уровень ожиданий пациентов от терапии БА.

Исследования, проведенные в США (**исследование AIA**) и азиатско-тихоокеанском регионе (**исследова-**

ние AIRIAP), продемонстрировали сходные результаты [5, 6]. Это еще раз подтверждает, что БА не контролируется у многих пациентов, а уровень медицинской помощи не соответствует современным стандартам. В этих исследованиях большинство пациентов также охарактеризовали свою болезнь как полностью или хорошо контролируемую, при этом соглашаясь с тем, что БА ограничивает их возможности в повседневной жизни и снижает их представления о том, что они на самом деле могут.

В Европе 17% взрослых больных БА из-за плохого контроля заболевания вынуждены пропускать работу каждый год [4]. В США у больных БА общая продолжительность пропусков работы в среднем на 75% больше, чем в целом в популяции [5]. В азиатско-тихоокеанском регионе примерно 38% пациентов имеют ограничения в выборе работы и свыше четверти пропускают работу каждый год из-за симптомов БА [6]. Если принять во внимание количество больных БА, а также то, что БА наиболее распространена в молодом трудоспособном возрасте, становится очевидным значительный социальный ущерб из-за БА [1, 2].

Пациенты демонстрируют низкий уровень ожиданий от лечения и зачастую переоценивают его результаты. Очевидно, что это следствие ошибочной ориентации в отношении целей лечения, допускающей наличие симптомов. Такая ситуация может измениться, если будут повышены требования к уровню контроля БА, выдвигаемого в качестве цели лечения, а пациенты будут получать более качественное образование, ориентированное на полный контроль болезни. Гипотетически можно предположить, что при целевой установке на полный контроль гораздо большее количество больных сможет его достичь, чем если такая цель не будет поставлена вовсе.

### Цели лечения БА: все ли ожидания учтены?

Достижение контроля является целью лечения БА, но что это означает

для разных людей? Все зависит от представлений конкретного человека. Для одного – это только предотвращение ухудшения состояния, тогда как для другого – возможность вести абсолютно нормальную жизнь без симптомов БА. Так, больные оценивают перспективу лечения как свободу от симптомов, обострений, использования короткодействующих бронходилататоров, ночных пробуждений из-за БА. Контроль означает для пациентов возможность делать то, что им нравится, и жить без ограничений, накладываемых болезнью, не беспокоясь о симптомах. Пациента интересует улучшение его здоровья в целом и восстановление качества жизни.

Ожидания врача тоже связаны с исчезновением у пациента симптомов и обострений, но также и с нормализацией параметров функции легких как объективных показателей эффективности лечения и стабильной ремиссии.

**В настоящее время контроль БА, соответствующий критериям GINA, достигается только у 5% пациентов.**

Исследователи, которые оценивают биологические маркеры воспаления во взаимосвязи с риском возобновления симптомов и обострений при неэффективной терапии, при разработке программ лечения ориентированы на предотвращение иммунологических и морфологических изменений и на контроль соответствующих молекулярных генетических и внешних средовых механизмов.

Важной позицией общества в отношении к БА является снижение экономического бремени заболевания за счет сокращения прямых расходов, связанных с оказанием неотложной медицинской помощи при плохо контролируемой БА (госпитализации, внеплановые визиты к врачу, вызовы скорой медицинской помощи), а также обеспечение полноценного качества жизни пациента для его более полного вовлечения в производственную деятельность.

Учитывая, что БА является многогранной (многофакторной) болезнью,

становится понятным, что критерии контроля БА должны учитывать потребности всех вовлеченных сторон (“экспертов”). При исследовании эффективности лечения должно быть принято во внимание достижение не отдельных целей той или иной стороны – анализу должен быть подвергнут совокупный показатель, а именно – клинические, функциональные, социальные критерии в комплексе. Данное понимание целей лечения было внесено в последнюю редакцию GINA (2002 г.). Однако неопределенность сохраняется из-за того, что до настоящего времени неизвестно, возможно ли достижение этих целей.

### Контроль БА и базисная терапия

Необходимым условием эффективного лечения БА является адекватность базисной терапии. Значительным прорывом в решении проблемы было появление клинических рекомендаций по использованию комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов, а также создание препаратов с их фиксированной комбинацией: сальметерол/флутиказона пропионат, формотерол/будесонид.

Исследования, проведенные в начале 1990-х годов, выявили синергизм действия длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС. Оказалось, что их сочетанное применение обеспечивает существенно больший клинический эффект по сравнению с более высокими дозами ИГКС и их комбинациями с пролонгированными теофиллинами и антилейкотриеновыми препаратами [7, 8].

Совместное применение длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС при прочих равных условиях позволяет использовать существенно меньшие дозы ИГКС и, следовательно, снизить риск побочных эффектов, что особенно важно у детей и у пациентов, имеющих риск развития остеопороза [8].

Высокая клиническая эффективность, безопасность и простота при-

Сравнительные критерии контроля БА по документам GOAL и GINA [3, 12]

Критерии контроля БА	GOAL: “полный контроль”**	GOAL: “хороший контроль”**	GINA
Дневные симптомы	Нет	1–2 дня в неделю	Минимально выражены (идеально – нет)
Потребность в $\beta_2$ -агонистах короткого действия в качестве средства скорой помощи	Нет	Не чаще 2 дней (и не больше 8 ингаляций) за неделю	Минимальная (идеально – нет)
Пиковая скорость выдоха	$\geq 80\%$ от должной ежедневно	$\geq 80\%$ от должной ежедневно	$\geq 80\%$ от должной, вариабельность $< 20\%$
Ночные симптомы	Нет	Нет	Минимально выражены (идеально – нет)
Обострения	Нет	Нет	Минимальное число
Обращения за неотложной медицинской помощью	Нет	Нет	Нет
Нежелательные явления (НЯ)	Нет НЯ, требующих смены препаратов	Нет НЯ, требующих смены препаратов	Минимально выражены
Ограничения физической активности			Нет ограничений физической активности

\* Все перечисленные критерии должны сохраняться в течение 7 из 8 последовательных недель.

менения комбинированных препаратов, содержащих ИГКС и длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, создают все необходимые предпосылки для улучшения сотрудничества с пациентом, повышения его приверженности лечению, а также уровня контроля БА и качества жизни.

Одним из первых исследований в России, посвященных оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии с позиции достижения полного контроля БА, стало проведенное в 2001–2004 годах открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование “Brilliant-I-II” [9]. В данном проекте приняли участие больные сложной (резистентной к терапии) БА (фенотип “brittle”). Использовались критерии контроля БА, предложенные E. Bateman: “золотой стандарт” и “хороший контроль” [9, 10]. Проект “Brilliant-I” продемонстрировал, что при использовании для базисной терапии фиксированной комбинации ИГКС + длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист (сальметерол/флутиказона пропионат) более чем у 80% больных сложной БА можно достичь

“хорошего контроля” БА, а более чем у трети – “золотого стандарта”.

Одновременно результаты исследования “Brilliant-I” свидетельствовали о несомненном преимуществе для достижения контроля БА фиксированной комбинации сальметерол/флутиказона пропионат перед другими режимами (комбинация ИГКС с пролонгированными теофиллинами и антагонистами лейкотриенов или применение ИГКС в удвоенной дозе) [9]. Другие исследования, хотя и не имели целью оценить возможность достижения контроля БА, также демонстрировали

### Исследование GOAL призвано ответить, возможен ли полный контроль БА.

неоспоримые преимущества комбинации ИГКС + длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист перед другими методами базисной терапии БА [8, 11].

Несмотря на существование эффективных препаратов и доступность руководств по лечению, терапия БА далека от идеальной. Сложившаяся ситуация выглядит пессимистичной и в связи с отсутствием исследований, которые ответили бы на вопрос о воз-

можности достижения контроля БА как цели лечения заболевания при использовании адекватной базисной терапии (согласно рекомендациям GINA).

### GOAL и полный контроль БА: что мы ожидаем завтра?

Проект GOAL (Gaining Optimal Asthma control – достижение оптимального контроля астмы) был инициирован членами Исполнительного комитета GINA (T. Clark, E. Bateman, W. Busse et al.), чтобы установить, может ли быть достигнут контроль БА, основанный на совокупности изложенных в GINA целей лечения, и у какой доли пациентов.

При разработке дизайна исследования GOAL было очень важно использовать более однозначное определение контроля БА. Для этого критерии контроля, изложенные в GINA, были усовершенствованы (таблица). Были выделены два уровня контроля: “полный” (максимально достижимый, идеальный) контроль и “хороший” контроль – менее строгий по сравнению с “полным” и по существу соответствующий критериям GINA. Впервые в исследовании GOAL выдвинута концепция полного контроля, которая заключается в том, что пациент свободен от БА. Использование полного контроля в качестве конечного показателя эффективности “поднимает планку” целей лечения БА.

Итак, главной целью исследования GOAL являлся ответ на вопросы о том, возможен ли полный контроль БА и как много пациентов могут достигать полного контроля, применяя фиксированную комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат. Учитывая важность базисной терапии в достижении целей лечения, в проекте GOAL были поставлены также и дополнительные цели:

1) определить, у какой доли пациентов будет достигнут полный контроль БА при применении фиксированной комбинации сальметерол/флутиказона пропионат (С/ФП) в сравнении с монотерапией флутиказона пропионатом (ФП);

2) сравнить дозу ИГКС, необходимую для достижения хорошего или полного контроля при использовании С/ФП и ФП;

3) сравнить качество жизни при применении С/ФП и ФП;

4) определить, как быстро может быть достигнут полный или хороший контроль БА при применении С/ФП и ФП;

5) оценить частоту обострений на фоне полного контроля и сравнить этот показатель при использовании С/ФП и ФП.

Исследование GOAL – это рандомизированное стратифицированное двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах с продолжительностью лечебного периода 1 год, что позволяет оценить долгосрочные эффекты терапии [12]. Исследование проводилось в более чем 300 центрах 44 стран и включало 3421 пациента. Таким образом, данная выборка может отражать генеральную совокупность всех больных БА, а результаты исследования могут быть использованы во всей популяции больных. После стратификации на три группы в зависимости от объема исходной терапии пациенты каждой группы были случайным образом распределены в подгруппы, получавшие фиксированную комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат или флутиказона пропионат.

В фазу I исследования GOAL использовался подход “step-up” (“шаг вверх”), который предполагает увеличение дозы ИГКС до достижения полного контроля или до достижения максимальной дозы (С/ФП по 50/500 мкг дважды в день или ФП по 500 мкг дважды в день). Этот вариант подбора дозы наиболее соответствует реальной клинической практике и обеспечивает гибкий подход и опти-

мальную терапию для каждого пациента.

При достижении полного контроля (или максимальной дозы ИГКС) пациенты включались в фазу II (фазу поддерживающей терапии), когда они продолжали получать терапию в тех же дозах до окончания исследования.

Всем пациентам, не достигшим полного контроля, в течение открытой фазы назначалась фиксированная комбинация С/ФП на 4 нед, а также 10-дневный курс пероральных глюкокортикостероидов, чтобы определить максимально возможный уровень контроля. Цель этого периода исследования состояла в том, чтобы определить, возможен ли полный контроль при назначении максимально эффективной терапии.

В отличие от других исследований, в GOAL в качестве главной конечной точки для оценки степени контроля БА использовалась совокупность 7 целей лечения, включавшая как объективные данные (пиковую скорость выдоха и т.д.), так и субъективные (например, балльную оценку симптомов). Такой подход наилучшим образом позволяет оценить влияние препарата на течение заболевания и жизнь пациента в целом [12]. Совокупность целей является наиболее жестким из всех критериев, которые когда-либо использовались для оценки эффективности лечения. В отличие от отдельных целей лечения, достижение которых может иметь лишь очень небольшое значение для больных, достижение контроля БА, основанного на совокупности целей, является очень важным для повседневной жизни пациента.

Таким образом, исследование GOAL, которое отвечает всем требованиям качественной клинической практики и является глобальным по целям и масштабу, должно ответить

на главные и животрепещущие вопросы:

- почему контроль БА в мире сегодня имеет такой низкий уровень;
- можно ли формулировать амбициозные цели лечения, направленные на достижение полного контроля над болезнью;
- может ли он поддерживаться;
- что дает постановка в качестве цели лечения БА достижения полного контроля.

Если результаты GOAL покажут, что полный контроль БА достижим, несмотря на тяжесть заболевания, это может радикально изменить существующие подходы к ее терапии.

### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma, 2003. The global burden of asthma: A summary. GINA // [http://207.159.65.33/wadsetup/materials\\_03/sum.doc](http://207.159.65.33/wadsetup/materials_03/sum.doc)
2. World Health Organization, 2000. WHO fact sheet no 206: Bronchial asthma. WHO // <http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html>
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
4. Asthma insights and reality in Europe: Executive summary // [http://www.asthma.ac.psiweb.com/executive/mn\\_exec\\_summary\\_index.html](http://www.asthma.ac.psiweb.com/executive/mn_exec_summary_index.html)
5. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary // [http://www.asthmainamerica.com/execsum\\_over.htm](http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm)
6. Lai C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 263.
7. Черняк Б.А., Воржева И.И. // Аллергология. 2000. № 1. С. 32.
8. Nelson H.S. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 107. P. 193.
9. Огородова Л.М. и др. // Аллергология. 2002. № 1. С. 3.
10. Bateman E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 103. P. 1075.
11. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 1. P. 182.
12. Gaining optimal asthma control. Introducing the GOAL study. GlaxoWellcome Research and Development, 2000. 20 p.