

Оценка эффективности и безопасности лечения больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в реальной клинической практике пульмонологов Санкт-Петербурга

**Н.Л. Шапорова¹, В.И. Трофимов¹, Н.Т. Панина²,
Л.С. Зарайская², Н.Г. Степанова², Е.П. Данилина³,
Г.Н. Кокорина⁴, И.Д. Пелевина⁵, Т.В. Рубаник⁶, В.А. Толеха⁷**

Согласно международным согласительным документам, препаратами выбора базисной противовоспалительной терапии у больных бронхиальной астмой (БА) любой степени тяжести являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [1]. Подбор базисной терапии осуществляется в соответствии с 5-ступенчатым алгоритмом в зависимости от выраженности симптомов (приступы удушья или дыхательный дискомфорт в дневные часы, приступы удушья в ночное время, потребность в препаратах экстренной помощи, степень нарушения физической активности пациента) до начала лечения (таблица) [1]. Если дневные симптомы беспокоят пациента более 2 раз в неделю, отмечаются ночные симптомы и любое ограничение физической активности, потребность в бронхолитических препаратах возникает чаще 2 раз в неделю, имеются изменения потоковых показателей функции внешнего дыхания (<80% от должной величины или лучшего показателя в анамнезе по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха), то БА считается контролируемой частично и лечение пациента начинают со 2-й ступени терапевтического алгоритма. Если же симптомы выражены значительно и возникают у пациента практически ежедневно, то лечение следует начинать сра-

зу с 3-й ступени 5-ступенчатого алгоритма, что предполагает назначение либо ИГКС в средних и высоких дозах, либо комбинированных препаратов ИГКС и длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА). В настоящее время считается доказанным, что назначение комбинированных препаратов более эффективно, чем увеличение дозы ИГКС, а если всё-таки решено пойти по пути увеличения дозы, то необходимо помнить, что дозу ИГКС следует повышать не менее чем в 4 раза. Ингаляционные глюкокортикостероиды и ДДБА обладают патофизиологически обоснованным синергизмом действия, поэтому назначение такой комбинации позволяет в 2 раза повысить клинический эффект ИГКС без увеличения частоты нежелательных явлений (НЯ), вызываемых ИГКС, которые являются дозозависимыми; это положительно сказывается на соотношении эффективность/безопасность. Таким образом, назначение комбинации ИГКС + ДДБА служит тактикой выбора при лечении пациентов с БА, начиная с 3-й ступени алгоритма.

Комбинированные препараты, существующие на фармацевтическом рынке России, в настоящее время представлены фиксированными (будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол и флутиказон + салметерол) и свободными (будесонид + формотерол, коммерческое название Форадил Комби) комбинациями. Существует большая доказательная база эффективности фиксированных комбинаций ИГКС + ДДБА в лечении персистирующей БА. По данным итальянских авторов, насчитывается 13 контролируемых исследований, включивших 21 095 пациентов, которым успешно проводилось лечение фиксированной комбинацией будесонида и формотерола, как в виде фиксированной базисной терапии, так и в гибком режиме [2]. Препарат Форадил Комби (свободная комбинация ИГКС будесонида и ДДБА формотерола), недавно зарегистрированный в Российской Федерации, менее из-

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова.

² НИИ пульмонологии, г. Санкт-Петербург.

³ Поликлиника № 25 Невского района г. Санкт-Петербурга.

⁴ Поликлиника № 27 Адмиралтейского района г. Санкт-Петербурга.

⁵ Поликлиника № 54 Калининского района г. Санкт-Петербурга.

⁶ Поликлиника № 104 Выборгского района г. Санкт-Петербурга.

⁷ Поликлиника № 121 Приморского района г. Санкт-Петербурга.

вестен врачам, в связи с чем проведение исследований, обобщающих использование препарата в реальной клинической практике врачей-пульмонологов, представляет несомненный практический интерес. Применение свободной комбинации при лечении больных БА может быть полезно в тех ситуациях, когда необходимо быстро увеличить дозу ИГКС без повышения дозы ДДБА, например, при обострении заболевания либо при лечении пациентов с определенными фенотипами БА, при которых требуется назначение высоких доз ИГКС (БА у курящих и БА в сочетании с ХОБЛ), а также при достижении контроля течения БА на этапе снижения дозы ИГКС без изменения дозы ДДБА.

Безопасность применения формотерола у больных БА хорошо изучена. По результатам проведенных метаанализов не выявлено увеличения частоты серьезных НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы у этих пациентов [3, 4]. Подтверждением клинической эффективности свободной комбинации ИГКС и ДДБА явилось отечественное наблюдательное исследование эффективности и безопасности свободной комбинации Форадилла Аэролайзера и ИГКС у 472 больных среднетяжелой и тяжелой БА [5]. Исследование показало, что наряду с улучшением контроля БА у больных, получавших комбинацию Форадилла и ИГКС, более чем на 90% снизился риск обострений БА и почти в 10 раз сократилась потребность в приеме короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) для купирования симптомов БА. В ходе исследования также было продемонстрировано значимое повышение качества жизни пациентов и улучшение показателей спирометрии.

В связи с перечисленными выше аргументами нами было предпринято проспективное наблюдательное неконтролируемое исследование, целью которого было изучение эффективности и безопасности свободной комбинации формотерола и будесонида (Форадил Комби) в качестве базисной терапии БА в реальной клинической практике пульмонологов г. Санкт-Петербурга. В исследовании приняли участие 13 пульмонологов различных районов Санкт-Петербурга, сотрудники кафедры госпитальной терапии и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

Больные, включенные в исследование, получали препарат Форадил Комби в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, решение о его назначении основывалось на медицинских показаниях и соответствовало принятым в РФ стандартам по ведению пациентов с данной патологией.

Материал и методы

В исследование было включено 107 больных БА (65 женщин (61%) и 42 мужчины (39%)), средний возраст $52,4 \pm 13,4$ года). Длительность заболевания составила в среднем $12,8 \pm 10,4$ года, при этом 32 пациента болели менее 5 лет, у 25 человек длительность заболевания находилась в пределах 6–10 лет, у 27 – в пределах 10–20 лет, 23 пациента страдали БА более 20 лет. У 87 пациентов диагностировано среднетяжелое течение БА, у 20 – тяжелое. Данные пациентов с тяжелым течением заболевания в дальнейшем были проанализированы отдельно.

Продолжительность наблюдения составила 6 мес, интервалы между визитами пациента к врачу не были строго фиксированными и зависели от потребностей пациентов. За время наблюдения пациенты были осмотрены врачами-исследователями не менее 2 раз: при включении в исследование, а также спустя 6 мес от начала терапии Форадиллом Комби. На каждом визите врач оценивал уровень контроля БА по критериям GINA, частоту симптомов БА, потребность в средствах для купирования симптомов за последнюю неделю, собирал информацию об обострениях БА и наличии НЯ, возникавших в ходе лечения, регистрировал наличие сопутствующей патологии и мониторировал ее течение, а также выполнял спирометрическое исследование. Эффективность лечения оценивали по изменению частоты дневных и ночных симптомов, потребности в препаратах для купирования симптомов (КДБА), показателям функции внешнего дыхания и частоте обострений БА за 6 мес исследования (в сравнении с аналогичным периодом, предшествовавшим назначению Форадилла Комби). Безопасность терапии Форадиллом Комби оценивалась по числу всех НЯ и серьезных НЯ, зарегистрированных в ходе наблюдения.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6.0. Применялись следующие мето-

Динамика клинических и функциональных показателей больных БА различной степени тяжести на фоне лечения Форадиллом Комби (количество эпизодов, n)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	t-критерий Стьюдента	p
БА среднетяжелого течения				
дневные симптомы, п/нед	$3,26 \pm 1,59$	$0,53 \pm 0,71$	15,2	<0,01
ночные симптомы, п/нед	$0,82 \pm 0,91$	$0,14 \pm 0,41$	6,8	<0,01
потребность в КДБА, п/нед	$3,85 \pm 2,50$	$0,43 \pm 0,74$	12,7	<0,01
частота обострений, п/6 мес	$1,54 \pm 1,16$	$0,37 \pm 0,82$	7,8	<0,01
вызовы скорой помощи, п/6 мес	$0,31 \pm 0,69$	$0,08 \pm 0,31$	2,9	<0,01
госпитализации, п/6 мес	$0,30 \pm 0,65$	$0,17 \pm 0,53$	1,4	<0,05
ОФВ ₁ , % от должного	$64,70 \pm 14,61$	$76,75 \pm 14,95$	5,4	<0,01
БА тяжелого течения				
дневные симптомы, п/нед	$5,40 \pm 2,19$	$1,60 \pm 0,88$	7,3	<0,01
ночные симптомы, п/нед	$2,20 \pm 2,24$	$0,35 \pm 0,59$	3,6	<0,01
потребность в КДБА, п/нед	$8,30 \pm 4,13$	$2,15 \pm 2,03$	6,0	<0,01
частота обострений, п/6 мес	$2,90 \pm 1,33$	$0,95 \pm 0,83$	5,6	<0,01
вызовы скорой помощи, п/6 мес	$1,35 \pm 1,31$	$0,70 \pm 1,03$	1,8	>0,05
госпитализации, п/6 мес	$0,80 \pm 0,83$	$0,50 \pm 0,61$	1,3	>0,05
ОФВ ₁ , % от должного	$46,70 \pm 14,21$	$59,80 \pm 16,82$	2,7	<0,05

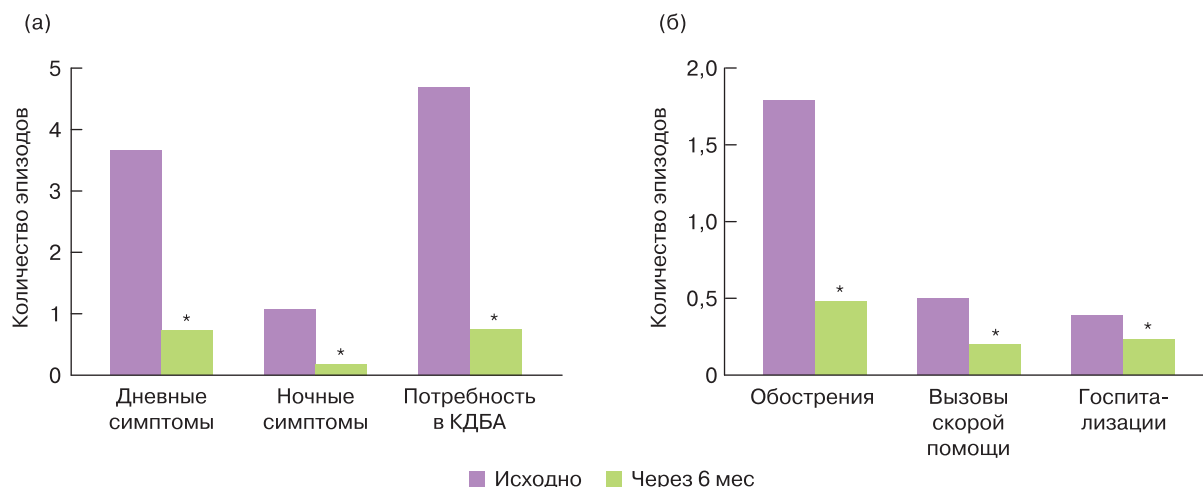


Рис. 1. Динамика клинических показателей через 6 мес терапии Форадиллом Комби. а – частота симптомов и потребность в КДБА за неделю, б – количество обострений, вызовов скорой помощи и госпитализаций за 6 мес. * $p < 0,05$.

ды анализа: описательная статистика параметрических и непараметрических данных; сравнительный анализ с использованием t -критерия Стьюдента для параметрических данных и критерия Вилкоксона – для непараметрических. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходная характеристика пациентов. У всех больных БА до включения в исследование оценивали показатели функции внешнего дыхания. По данным спирографии исходные значения ОФВ₁ в группе в целом составили в среднем $61,3 \pm 16,1\%$ от должного, у больных БА среднетяжелого течения средний показатель ОФВ₁ был $64,7 \pm 14,6\%$ от должного, у пациентов с тяжелым течением заболевания – $46,7 \pm 14,2\%$ от должного. При анализе проводимой до начала исследования базисной противовоспалительной терапии было выявлено, что длительность приема ИГКС в группе в целом составила $6,3 \pm 5,2$ года и колебалась в пределах от 1 до 25 лет, доза ИГКС оказалась в среднем равна $615,5 \pm 363,5$ мкг/сут. У пациентов с БА среднетяжелого течения длительность приема ИГКС составила $5,8 \pm 4,6$ года при средней дозе $554,2 \pm 338,5$ мкг/сут, а у больных БА тяжелого течения – $8,2 \pm 6,9$ года при средней дозе $989,1 \pm 286,8$ мкг/сут. Противовоспалительную терапию комбинированными препаратами (ИГКС + ДДБА) до включения в исследование получали 68 пациентов (64,5%): 35 – симбикортом и 33 – серетидом. Длительность комбинированной терапии в группе в целом составила в среднем $3,4 \pm 2,2$ года, у пациентов с БА среднетяжелого течения – $3,2 \pm 2,1$ года, а у больных БА тяжелого течения – $4,3 \pm 2,5$ года. Всем 107 пациентам был назначен Форадил Комби, необходимая доза будесонида в препарате подбиралась индивидуально, в соответствии с потребностями пациентов. В результате доза будесонида в среднем оказалась равна $841,1 \pm 407,2$ мкг/сут, при этом 31 больному БА была назначена доза будесонида

400 мкг/сут, 53 больным – 800 мкг/сут, 4 больным – 1200 мкг/сут и 19 пациентам – 1600 мкг/сут.

Динамика состояния пациентов на фоне терапии Форадиллом Комби. Доза ИГКС. Через 6 мес лечения средняя доза будесонида в составе Форадилла Комби достоверно снизилась – до $586,9 \pm 307,5$ мкг/сут ($t = 5,2$; $p < 0,01$). Лечение Форадиллом Комби продолжили 105 пациентов, 2 больных отказались от дальнейшего приема препарата. Из 105 пациентов дозу будесонида, необходимую для поддержания контроля БА, удалось понизить более чем у половины больных (55 пациентов, 52,3%), а у 50 больных доза будесонида осталась неизменной. Ни одному пациенту не потребовалось повышать дозу ИГКС. Одиннадцати пациентам была назначена доза будесонида 200 мкг/сут, 46 пациентам – 400 мкг/сут, 1 пациенту – 600 мкг/сут, 41 пациенту – 800 мкг/сут, 3 больным – 1200 мкг/сут и 3 больным – 1600 мкг/сут, при этом снижение дозы базисной противовоспалительной терапии сопровождалось достоверным улучшением клинического состояния больных.

Изменение клинических и функциональных показателей через 6 мес лечения Форадиллом Комби представлено на рис. 1. Из него видно, что на фоне терапии Форадиллом Комби был достигнут отчетливый клинический эффект. У пациентов достоверно уменьшилась частота дневных и ночных симптомов, снизилась потребность в средствах немедленной помощи, уменьшилось число вызовов неотложной помощи и госпитализаций. Положительная клиническая динамика сопровождалась достоверным повышением потоковых показателей спирограммы (ОФВ₁ $61,3 \pm 16,1$ и $73,6 \pm 16,6\%$ от должного соответственно, $t = 5,5$, $p < 0,01$).

Положительный клинический эффект наблюдался у пациентов вне зависимости от степени тяжести заболевания, хотя у больных со среднетяжелым течением БА он был несколько более выражен, чем у больных с тяжелым течением болезни (см. таблицу). Как видно из таблицы, достоверное снижение выраженности дневных и ночных симптомов, потребности в препаратах неотложной помощи и количества

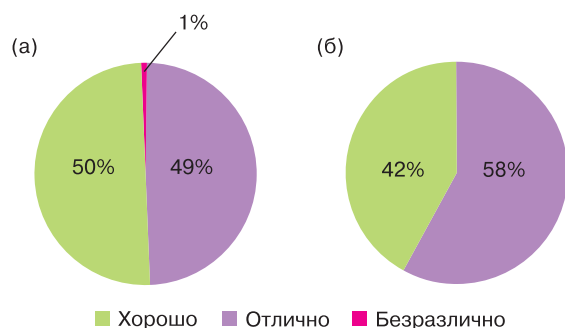


Рис. 2. Оценка эффективности терапии Форадиллом Комби больными БА (а) и врачами (б).

обострений выявлено у пациентов обеих клинических групп. У больных со среднетяжелым течением БА, кроме того, было отмечено достоверное уменьшение количества вызовов скорой помощи и числа госпитализаций, чего не наблюдалось при тяжелом течении заболевания. Достоверный прирост ОФВ₁ также был более выраженным у пациентов со среднетяжелым течением болезни.

Нежелательные эффекты. За 6-месячный период врачи-исследователи не сообщали о наличии НЯ у пациентов на фоне лечения Форадиллом Комби. Оценка эффективности терапии Форадиллом Комби, данная врачами и больными БА, принимавшими участие в исследовании, укладывалась

в градации “хорошая” и “отличная” и достоверно не различалась ($t = 1,2$, $p > 0,05$) (рис. 2).

Выводы

1. Форадил Комби эффективен в качестве базисной терапии больных БА среднетяжелого и тяжелого течения и способствует улучшению как клинических, так и функциональных показателей.

2. Терапия Форадиллом Комби позволяет снизить в свободной комбинации дозу ИГКС, необходимую для контроля БА.

3. Отсутствие НЯ в течение 6-месячного периода терапии Форадиллом Комби свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Список литературы

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global initiative for asthma (GINA), 2011 // www.ginasthma.org/
2. Braido F. et al. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2011. V. 11. № 4. P. 361.
3. Sears M.R. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. № 1. P. 21.
4. Kemp J. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011. V. 107. № 1. P. 71.
5. Чучалин А.Г. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 4. С. 26.

Статья создана при поддержке компании “Новартис”

GenMed/A4/0312/6000

АТМОСФЕРА

atm-press.ru

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** **В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, 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).