

Оценка эффективности базисной противовоспалительной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Селиванова П.А.

Evaluation of controller medication efficiency in patients with moderate and severe uncontrolled asthma

Selivanova P.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Селиванова П.А.

В открытом проспективном исследовании эффективности комбинированной базисной терапии (флутиказон пропионат и сальметерол) участвовали 40 пациентов со среднетяжелой (15 пациентов) и тяжелой неконтролируемой астмой (фенотип brittle — 10 человек и астма с фиксированной обструкцией — 15) в возрасте 18–65 лет. Показано, что на фоне комбинированной терапии все пациенты со среднетяжелой астмой достигли критериев контроля по GINA (2006) уже к 12-й нед терапии. В группе больных тяжелой астмой наблюдалось достоверное улучшение клинико-функциональных показателей по окончании 24-недельного курса комбинированной терапии. Среди пациентов с тяжелой астмой фенотипа brittle критериям полного и частичного контроля к 24-й нед терапии соответствовали 5 человек. В группе больных тяжелой астмой с фиксированной обструкцией достичь критериев контроля не удалось, однако отмечена положительная клинико-функциональная динамика, также у 4 пациентов этой группы удалось снизить дозу используемых системных стероидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжелая астма, комбинированная терапия.

Evaluation of efficiency of controller medication (combination of fluticasone propionate and Salmeterol) in 40 patients (age from 18 to 65 years) with moderate (N = 15) and severe (phenotype brittle N = 10, asthma with fixed obstruction N = 15) uncontrolled asthma was evaluated in open prospective trial. It was observed, that all patients with moderate asthma achieved control criteria (GINA, 2006) to 12th week of treatment with combination of fluticasone propionate and Salmeterol. Improvement of clinical-functional indexes was observed in patients with severe asthma to 24th week of therapy. 5 patients with brittle asthma achieved controlled and partly controlled asthma to 24th week therapy. Controlled asthma was not reach through the patients with fixed obstruction asthma, whereas increase of clinical-functional parameters was observed, usage of inhaled combined therapy allowed us to reduce oral steroids dose in 4 patients of this group.

Key words: bronchial asthma, severe asthma, combined therapy.

УДК 616.248-036.8:615.276

Введение

Тяжелая бронхиальная астма (БА) является значимой медико-социальной проблемой, составляя, по данным Европейского эпидемиологического исследования БА, в общей структуре заболевания 18% [7]. Тяжелая астма ассоцииро-

вана с высоким риском смерти, частыми жизнеугрожающими состояниями и обострениями болезни, высоким уровнем инвалидизации, выраженным снижением качества жизни. Около 80% всех затрат, связанных с БА, приходится именно на долю тяжелой астмы, сюда входят как прямые затраты на медикаментозное обес-

печение, оказание дорогостоящей экстренной помощи, так и непрямые затраты в связи с длительными периодами нетрудоспособности пациентов [3, 5, 6, 9].

Согласно современным рекомендательным документам (GINA, 2006), целью терапии БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием, при этом для терапии среднетяжелой и тяжелой БА (ступени 3, 4 по GINA, 2006) рекомендуется использовать комбинацию ингаляционных кортикостероидов (ИКС) с другими противоастматическими препаратами (предпочтение отдается комбинации ИКС с длительно действующими ингаляционными β_2 -агонистами) [1]. Особую группу составляют пациенты с тяжелой астмой, у которых, несмотря на лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов, не удается достичь контроля над заболеванием. В когорте этих больных выделяют несколько клинико-функциональных вариантов: хроническая астма, сопровождающаяся постоянной бронхиальной обструкцией (asthma with fixed obstruction), нестабильная астма (brittle asthma), фатальная астма (fatal asthma) [10]. В этом случае необходимо стремиться к оптимизации дозы и поддержанию наилучшего возможного уровня клинического контроля для каждого конкретного пациента, при этом целью лечения будет являться снижение частоты обострений и потребности в неотложной медицинской помощи, достижение наименьшего ограничения активности и минимальных ежедневных проявлений БА [1].

Проведено открытое проспективное исследование с контролем по исходным клинико-функциональным показателям, целью которого явилась оценка клинической эффективности комбинированной терапии (ИКС и длительно действующий ингаляционный β_2 -агонист) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет включительно с диагнозом БА (стаж заболевания не менее 1 года), не имеющих хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Критерии включения в

группу среднетяжелых больных (15 человек): на фоне базисной терапии в дозе 500–750 мкг/сут по бекламетазону дипропионату (БДП) (ступень 3 по GINA, 2006) симптомы соответствуют легкой персистирующей БА (симптомы астмы более

1 раза в неделю, но менее 1 раза в день, ночные симптомы более 2 раз в месяц, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) не менее 80% от должного, вариабельность ПСВ (ОФВ₁) 20–30%). Группу тяжелой астмы составили 10 пациентов с brittle («нестабильная», «хрупкая») фенотипом БА (подтвержденная документально суточная вариабельность уровня ПСВ с амплитудой более 40% в течение более 50% времени за 5-месячный период на фоне максимально интенсивного лечения с применением высоких доз ИКС (не менее 1500 мкг БДП или эквивалента в сутки) и 15 пациентов с фенотипом «хроническая астма с фиксированной обструкцией» (критерии: постоянная персистенция симптомов БА, низкие показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ < 60% от должного, ПСВ < 60% от должного), с эпизодами внезапного ухудшения или без таковых, требующие системной терапии кортикостероидами, которая приводит к неполному ответу).

Все обследованные пациенты в ходе данного исследования посещали клинику 4 раза. Продолжительность исследования составила 26 нед: 2 нед – наблюдение и обследование, 24 нед – лечебный период.

В течение 14 дней после скринингового визита пациенты ежедневно регистрировали показатели ПСВ (утром и вечером) в дневнике самоконтроля, продолжая использовать базисную терапию в прежнем объеме (для среднетяжелой неконтролируемой астмы исходная терапия соответствовала 3-й ступени, для тяжелой неконтролируемой – 4-й ступени по GINA, 2006), а также β_2 -агонисты короткого действия в режиме «по требованию». Все пациенты с тяжелой БА с фиксированной обструкцией принимали оральные стероиды в дозе 5–20 мг/сут по преднизолону (средняя суточная доза (8,9 ± 0,7) мг/сут). По окончании 2-недельного периода на визите 1

была назначена терапия в соответствии со степенью тяжести заболевания «ступень вверх». В настоящем исследовании лечение больных БА вне зависимости от степени тяжести заболевания осуществлялось комбинированным препаратом «Серетид» (GSK), представляющим собой комбинацию флутиказона пропионата (ФП) и сальметерола. Использовался двукратный режим дозирования. Пациенты со среднетяжелым течением болезни получали серетид в дозе 500 мкг/сут по ФП, в случае тяжелой БА доза серетида увеличивалась до 1 000 мкг/сут по ФП. В течение всего лечебного периода больные продолжали заполнять дневник самоконтроля и посещали клинику через 12 (визит 2) и 24 (визит 3) недели (дизайн исследования представлен на рис. 1).

Эффективность проводимой терапии оценивалась с использованием критериев полного и частичного контроля БА по GINA, 2006 (табл. 1).

Исходно, через 12 нед лечения (визит 2) и по завершении 24 нед терапии (визит 3) всем пациентам проводилось спирометрическое исследование (на аппарате MasterScope фирмы Jaeger (Германия), условия теста соответствовали

критериям ATS Standardization of Spirometry, 1995), изучение уровня бронхиальной гиперреактивности (БГР) в метахолиновом тесте (на аппарате MasterScope, условия теста соответствовали критериям ATS Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing, 1999).

статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0. Данные представлены в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое значение, x – ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

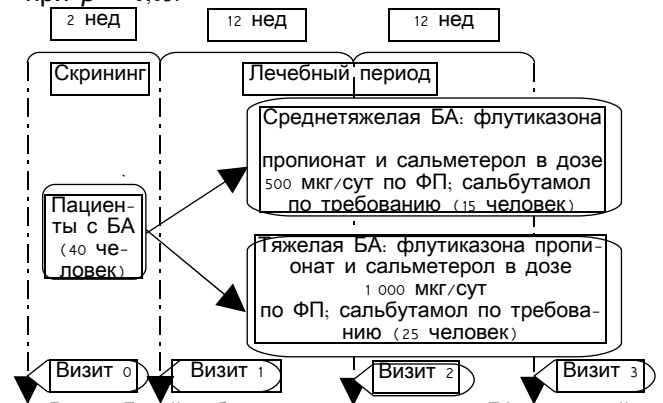


Рис. 1. Дизайн обследования пациентов с БА различной степени тяжести

Таблица 1

Уровни контроля астмы (GINA, 2006)

Характеристика	Контролируемая БА (все критерии из нижеприведенных)	Частично контролируемая БА (какая-либо из характеристик, присутствующая в любую неделю)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (дважды или менее в неделю)	Более двух в неделю	Три и более признака частично контролируемой астмы, присутствующие в любую неделю
Ограничение активности	Нет	Любые	
Ночные пробуждения	Нет	Любые	
Потребность в использовании β_2 -агонистов короткого действия	Нет (дважды или менее в неделю)	Более двух раз в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	Норма	Менее 80% от должного или персонального лучшего значения	
Обострения	Нет	Одно и более в год	Одно в течение любой недели

Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в табл. 2. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания. На момент

обследования частота дневных и ночных эпизодов астмы, а также количество использования β_2 -агонистов короткого действия были достоверно выше в группе пациентов с тяжелой БА. Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ПСВ) были значительно ниже у пациентов с тяжелой

неконтролируемой астмой и достоверно не различались в зависимости от фенотипа тяжелой БА. Обращает на себя внимание и более выраженная реактивность бронхов в тесте с метахолином у тяжелых пациентов. Среднесуточная вариабельность ПСВ (СЛБ), являющаяся одной из ключевых функциональных характеристик исследуемых фенотипов тяжелой астмы, у больных brittle БА составила $(45,8 \pm 1,2)\%$, что является отражением лабильности заболевания, тогда как в группе пациентов с фенотипом «хроническая астма с фиксированной обструкцией» среднее значение СЛБ равнялось $9,8 \pm 1,1$ (характеризует монотонность вентиляционных нарушений). Течение brittle БА характеризовалось частыми вызовами скорой помощи ($(4,2 \pm 0,3)$ раза в год) в связи с некупирующимися симптомами астмы. Обострения заболевания в группе тяжелых больных наблюдались чаще, 50% обострений приводили к госпитализации пациентов. Во всех группах преобладающими триггерами астмы были физическая нагрузка, инфекции верхних дыхательных путей, контакт с причинно-значимым аллергеном (у 40% больных brittle БА отмечена поливалентная сенсibilизация, тогда как в группе БА средней степени тяжести этот показатель составил 25,9%, а в группе тяжелой астмы с хронической обструкцией поливалентная сенсibilизация отмечена лишь у 1 больного). Отягощенный семейный анамнез в отношении астмы имели 50% больных brittle БА (5 человек) и 33,3% (5 человек) пациентов с тяжелой БА с хронической обструкцией. У 7 пациентов группы тяжелой неконтро-

лируемой астмы отмечена непереносимость аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств в анамнезе, у 2 из них она сочеталась с полипозным риносинуситом.

Использование базисной противовоспалительной терапии в дозах, соответствующих степени тяжести астмы, привело к значительному уменьшению клинических проявлений, а также к частичному восстановлению функциональных показателей. Отмечена положительная динамика клинико-функциональных показателей во всех группах обследуемых пациентов. Зарегистрировано снижение количества дневных и ночных симптомов, а также уменьшение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия. Наблюдалось достоверное увеличение ОФВ₁ и ПСВ на фоне лечения, а также снижение уровня БГР (табл. 3).

По окончании лечебного периода у пациентов повторно был оценен уровень контроля над заболеванием по критериям GINA (2006) (см. табл. 1). В группе больных БА средней степени тяжести по окончании 12 нед лечебного периода (визит 2) критериев полного и частичного контроля по GINA (2006) достигли все обследованные пациенты (15 человек). В группе пациентов с тяжелой БА фенотипа brittle после 24 нед терапии контроля достигли 3 пациента из 10 включенных в исследование, частично контролируемая астма наблюдалась еще у 2 больных, однако у этих пациентов сохранялся высокий уровень БГР (низкие пороговые значения ПК₂₀ в тесте с гистамином и высокая суточная лабильность бронхов).

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов

Показатель	БА		
	средней тяжести (15 пациентов)	тяжелая фенотипа brittle (10 пациентов)	тяжелая с хронической обструкцией (15 пациен- тов)
Возраст, лет	$43,2 \pm 5,3$	$43,4 \pm 5,2$	$51,6 \pm 4,3$
Продолжительность заболевания, лет	$8,4 \pm 2,1$	$15,5 \pm 3,6$	$11,7 \pm 2,9$
Среднее количество дневных симптомов (в сутки) за последние 7 дней	$0,9 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,7^1$	$4,8 \pm 1,5^1$
Среднее количество ночных симптомов (в сутки) за последние 7 дней	$0,1 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,2^1$	$2,5 \pm 0,2^1$
Количество эпизодов использования средств скорой помощи (короткодействующие β_2 -агонисты) в сутки за последние 7 дней	$0,9 \pm 0,1$	$5,9 \pm 1,1^1$	$8,1 \pm 1,2^1$

Количество обострений в течение последних 12 мес	2,3 ± 0,3	3,6 ± 0,5 ¹	4,0 ± 0,7 ¹
Иммуноглобулин E, МЕ/мл	230,9 ± 43,1	309,6 ± 34,9	108,8 ± 33,5 ^{1,2}
ОФВ ₁ , % от должной величины	75,0 ± 1,5	55,1 ± 4,2 ¹	52,5 ± 6,9 ¹
ПСВ, % от должной величины	81,8 ± 2,1	64,8 ± 6,4 ¹	52,2 ± 5,5 ¹
СЛБ, %	19,8 ± 1,1	45,8 ± 1,2 ¹	9,8 ± 1,1 ^{1,2}
ПК ₅₀ в тесте с метахолином, мг/мл*	3,6 ± 0,8	0,2 ± 0,2 ¹	*

¹ $p < 0,05$ по сравнению с группой среднетяжелой БА (U -тест Манна–Уитни).

² $p < 0,05$ по сравнению с группой тяжелой БА фенотипа brittle (U -тест Манна–Уитни).

* Тест выполнялся только пациентам с исходным уровнем ОФВ₁ ≥ 70% от должного.

Таблица 3

Динамика клинико-функциональных показателей больных с различной степенью тяжести БА на фоне использования базисной терапии, соответствующей степени тяжести

Показатель	БА					
	средней степени тяжести (15 пациентов)		тяжелая фенотипа brittle (10 пациентов)		тяжелая хроническая с фиксированной обструкцией (15 пациентов)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Среднее количество дневных симптомов (в сутки) за последние 7 дней	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,02*	4,3 ± 0,7	1,1 ± 0,4*	4,8 ± 1,5	1,8 ± 0,2*
Среднее количество ночных симптомов (в сутки) за последние 7 дней	0,1 ± 0,03	0,04 ± 0,0*	2,1 ± 0,2	0,2 ± 0,1*	2,5 ± 0,2	0,6 ± 0,1*
Потребность в β ₂ -агонистах (количество ингаляций в сутки)	0,9 ± 0,1	0,02 ± 0,01*	5,9 ± 1,1	2,4 ± 0,9*	8,1 ± 1,2	2,3 ± 0,8*
ОФВ ₁ , % от должного	75,0 ± 1,5	89,1 ± 1,6*	55,1 ± 4,2	81,5 ± 3,2*	52,5 ± 6,9	73,5 ± 2,3*
ПСВ, % от должного	81,8 ± 2,1	92,4 ± 1,9*	64,8 ± 6,4	87,5 ± 4,0*	52,2 ± 5,5	73,2 ± 2,3*
СЛБ, %	19,8 ± 1,1	10,5 ± 0,7*	45,8 ± 1,2	41,2 ± 1,1*	9,8 ± 1,1	8,3 ± 0,6
ПК ₅₀ в тесте с гистамином, мг/мл*	3,6 ± 0,8	6,7 ± 1,3*	0,2 ± 0,2	1,2 ± 0,5*	#	2,7 ± 0,4

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями (тест Вилкоксона).

Тест выполнялся только пациентам с исходным уровнем ОФВ₁ ≥ 70% от должного.

У 15 пациентов с фенотипом «тяжелая хроническая астма с фиксированной обструкцией» достичь критериев контроля не удалось, хотя отмечено статистически значимое улучшение клинического течения болезни, кроме того, у 4 больных данной группы удалось снизить дозу используемого системного кортикостероида (средняя суточная доза по окончании лечебного периода (8,2 ± 0,8) мг/сут по преднизолону). Обострений заболевания не зафиксировано ни в одной из групп за все время наблюдения. Динамика функциональных показателей представлена на рис. 2.

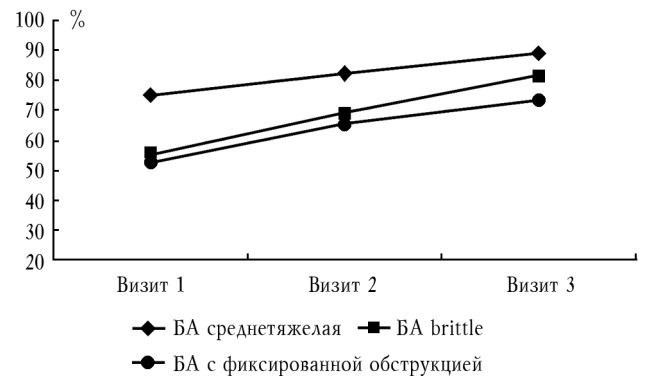


Рис. 2. Динамика показателей функции легких (ОФВ₁) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой на фоне адекватной базисной терапии

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженных клинических проявлений болезни (частые дневные и ночные симптомы,

высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия, низкие значения ОФВ₂ и ПСВ, высокий уровень реактивности бронхов) у пациентов, страдающих тяжелой БА, независимо от фенотипа болезни. Однако проведенное в рамках настоящего исследования сравнение клинико-функциональных параметров разных фенотипов тяжелой астмы позволило выявить ряд особенностей данных пациентов. Так, пациенты с тяжелой неконтролируемой БА фенотипа *brittle* характеризовались преобладанием атопической формы заболевания, высокой среднесуточной лабильностью бронхов. Больные хронической астмой с постоянной бронхообструкцией отличались низким индексом атопии (большой удельный вес эндогенной астмы, достоверно более низкие значения сывороточного иммуноглобулина E), монотонностью показателей функции легких.

Назначение достаточного объема терапии приводило к восстановлению функциональных показателей, уменьшению количества симптомов и потребности в бронхолитиках короткого действия в группе среднетяжелых больных уже к 12-й нед лечения. Все пациенты с БА средней степени тяжести достигли критериев контролируемой и частично контролируемой астмы (GINA, 2006) через 12 нед применения адекватной базисной терапии (комбинированная терапия ФП 500 мкг/сут и сальметеролом). Группа тяжелой астмы в целом характеризовалась отсутствием контроля над болезнью по окончании 24-недельного лечебного периода. Однако у 5 пациентов с тяжелой БА с *brittle*-фенотипом назначение комбинированной терапии позволило преодолеть терапевтическую резистентность и достичь критериев контроля по GINA (2006) к окончанию 24-й нед терапии. Эти данные объяснимы с позиции потенцированного действия ФП и сальметерола [2, 4, 8]. В группе хронической БА с фиксированной обструкцией назначение адекватной ингаляционной терапии привело к клиническому улучшению течения болезни и у части обследованных способствовало снижению дозы используемых системных стероидов, что также является целями терапии согласно GINA (2006).

Таким образом, по данным проведенного исследования, использование комбинированной терапии (ФП и сальметерол) является оптимальным для лечения тяжелой неконтролируемой БА, поскольку способствует не только достижению максимально возможного клинического эффекта, но и приводит к достоверному улучшению показателей функции внешнего дыхания, снижению реактивности дыхательных путей, а у части больных способствует преодолению терапевтической резистентности. Важным является тот факт, что улучшение клинико-функциональных показателей наблюдается по окончании 24-недельного курса активной базисной противовоспалительной терапии с использованием комбинации ФП и сальметерола. В связи с этим при наличии терапевтической резистентности следует применять указанный фармакотерапевтический режим в стабильно высоких дозах в течение как минимум 6 мес.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006. 106 с.
2. Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Арутюнов Т.Г. и др. Сравнительная эффективность монотерапии сальметеролом, флутиказон пропионатом и их комбинации при атопической бронхиальной астме // Пульмонология. 1999. № 3. С. 65–70.
3. Ленская Л.Г., Огородова Л.М. Фармакоэкономика бронхиальной астмы // Общественное здоровье и организация медицинской помощи на рубеже веков. Томск, 2000. С. 77–83.
4. Черняк Б.А., Воржева И.И. Новый этап комбинированной терапии бронхиальной астмы. Серетид: клиническая эффективность и безопасность // Аллергология. 2000. № 1. С. 32–39.
5. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ // Пульмонология. 2004. № 6. С. 68–77.
6. Чучалин А.Г., Пыжева Е.С., Колганова Н.А. Социально-экономическая значимость заболеваемости бронхиальной астмой и ее стоимостное определение // Экономика здравоохранения. 1997. № 4–5. С. 29–37.
7. *Asthma* Insights and Reality in Eastern Europe — AIRCEE [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.asthma-europe.co.uk>
8. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors // Eur. Respir. Rev. 1998. V. 8. № 55. P. 210–215.
9. Holgate S.T., Postma D.S., Romagnoli M. et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical

phenotype of severe asthma // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 470—477.

10. *Holgate S.* Difficult asthma. Dunitz: Martin LTD, 1999. 567 p.

Поступила в редакцию 05.11.2008 г.

Сведения об авторах

П.А. Селиванова, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Селиванова Полина Александровна, тел./факс 8 (382-2) 51-49-67, e-mail: p.selivanova@mail.ru