

УДК: 616.248-085:615.835.5.015

Ю. И. Фещенко¹, Л. А. Яшина¹, Т. А. Перцева², М. А. Полянская¹, Т. В. Киреева²¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев,²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Возможности базисной ингаляционной терапии у больных бронхиальной астмой

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, комбинированная терапия.

Цель лечения бронхиальной астмы (БА) — достижение хорошего контроля симптомов, поддержание нормальной ежедневной активности, минимизация риска обострений, развития фиксированной бронхообструкции и побочных эффектов терапии, поддержание контроля над симптомами и обострениями. На сегодняшний день актуальным является циклическая переоценка контроля симптомов БА, рисков обострений, показателей легочной функции, побочных эффектов противоастматической терапии, навыков пациентов по технике ингаляции, приверженности пациентов к терапии, терапевтической нагрузки. Для большинства пациентов хороший контроль симптомов приводит к уменьшению риска обострений [1].

С введением в клиническую практику ингаляционных кортикостероидов (ИКС) был достигнут прорыв в лечении больных БА, появилась реальная возможность контролировать симптомы заболевания, функцию легких, снизить риск обострений и смертность по причине астмы. ИКС остаются основными контролирующими препаратами в лечении БА, и их комбинация с длительного действия β_2 -агонистами (ДДБА) является оптимальным вариантом лечения для пациентов, у которых астма не контролируется приемом низких доз ИКС в монотерапии. Применение комбинации ИКС и ДДБА может значительно улучшить симптомы астмы и контроль над заболеванием по сравнению с простым увеличением дозы

ИКС, а возможность назначения такой комбинации в одном доставочном устройстве улучшает комплаенс, приверженность к лечению и, как следствие, эффективность терапии. К тому же ИКС и ДДБА в виде одной аэрозольной комбинации, действуя синергически, взаимно усиливают фармакологические и клинические эффекты друг друга [2].

За последние годы накоплена достаточная доказательная база данных (на основании результатов многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследований) эффективности комбинации ИКС/ДДБА в одном ингаляторе в лечении астмы. Терапия комбинированным препаратом в большей степени улучшала контроль симптомов астмы и приводила к сокращению легких и тяжелых обострений БА [3]. GINA и национальное руководство по лечению БА (приказ МЗ Украины от 08.10.2013 № 868) рекомендуют использовать комбинацию ИКС/ДДБА для лечения БА, начиная с третьей ступени (при неэффективности низких доз ИКС в монотерапии), а также назначать впервые выявленным пациентам с астмой, если у них симптомы астмы сильно выражены, соответствуют неконтролируемой БА [4, 5].

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность и безопасность комбинированного препарата Аиртек (флутиказона пропионат + сальметерол) у пациентов с персистирующей неадекватно контролируемой БА.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с персистирующей БА легкой/средней степени тяжести, $ОФВ_1 > 60\%$ от должного, обратимость бронхообструкции в пробе с 400 мкг сальбутамола $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл, частичный контроль/отсутствие контроля БА (АКТ тест < 20), $АСQ > 1,5$, предыдущая базовая контролирующая терапия — без стероидных препаратов, низкие/средние дозы ИКС в монотерапии, низкие дозы ИКС/ДДБА.

Критерии исключения: тяжелая неконтролируемая БА, жизнеугрожающая БА, иные (кроме БА) клинически значимые заболевания легких, недавние (на протяжении 3 месяцев) обострения БА средней степени/тяжелые, тяжелая сопутствующая патология.

Исследование эффективности и переносимости Аиртека в базисной терапии больных персистирующей БА проводилось на базе двух клинических центров — ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». В исследовании принимали участие 80 пациентов: 32 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 75 лет с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 23 лет (табл. 1).

К моменту включения в исследование 20 % пациентов не принимали ИКС на протяжении минимум 3 месяцев, среди них истинно стероид-наивными было 10 человек (им никогда не назначали ИКС, хотя астма была диагностирована от 6 месяцев до 4 лет назад), 6 больных ранее принимали ИКС, но прекратили по собственной инициативе («не помогают» — 4 пациента, 2 — по причине стероидофобии принимали нерегулярно). Остальные пациенты на протяжении как минимум последних 3 месяцев принимали ИКС в постоянной дозе: 24 — в низких дозах, эквивалентных 250 мкг флутиказона пропионата в сутки, 22 — в средних суточных дозах, эквивалентных 500 мкг флутиказона пропионата, 18 пациентов принимали комбинированные препараты ИКС/ДДБА в низких суточных дозах по ИКС.

В зависимости от исходной дозы ИКС, которую получали пациенты, им был назначен Аиртек в дозе 125/25 мкг или 250/25 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день. Продолжительность терапии составила 2 месяца (табл. 2).

По степени выраженности симптомов БА, показателям функции внешнего дыхания (ФВД), обострениям группы А и В были практически одинаковыми. Расписание и процедуры визитов включали оценку симптомов, контроля астмы по опросникам АКТ и АСQ, оценку качества жизни по опроснику

Таблица 1 Демографические данные, состояние БА и исходное лечение пациентов	
Возраст (среднее, $M \pm m$), лет	46,5 $\pm$ 12,2
Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	32 (40) 48 (60)
ОФВ ₁ до приема сальбутамола (среднее, $M \pm m$), л	2,45 $\pm$ 0,56
ОФВ ₁ после приема 400 мкг сальбутамола (среднее, $M \pm m$), л	3,04 $\pm$ 0,79
ОФВ ₁ (среднее, $M \pm m$), % должн. (от и до)	74,1 $\pm$ 10,1 (55–85)
Обратимость ОФВ ₁ (среднее, $M \pm m$), %	24,5 $\pm$ 9, 6
Количество свободных от симптомов суток, %	5,0 $\pm$ 14, 6
Количество свободных от сальбутамола суток, %	10,2 $\pm$ 19, 4
Исходное базовое лечение:	
Без ИКС, n (%)	16 (20)
Низкие дозы ИКС, n (%)	24 (30)
Средние дозы ИКС, n (%)	22 (27,5)
Низкие дозы ИКС/ДДБА, n (%)	18 (22,5)

госпиталя Святого Георгия, оценку эффективности и переносимости лечения. Кроме того, больные вели дневники самонаблюдения с ежедневной оценкой симптомов астмы; проводились исследования ФВД — спирометрия (табл. 3).

На момент начала исследования у всех пациентов астма не была адекватно контролируемой. Дневные симптомы были чаще 2 раз в неделю; ночные пробуждения по причине БА, потребность в сальбутамоле — несколько раз в неделю; пациенты отмечали различной степени ограничения в своей ежедневной деятельности по причине астмы. Отмечался высокий риск неблагоприятных исходов БА: неконтролируемые симптомы; 16 пациентов не принимали ИКС, несмотря на прямые показания; у 8 женщин — ожирение 2-й степени (ИМТ 35,0 — 39,9). На момент включения в исследование курили 8 человек (6 мужчин и 2 женщины), бывшие курильщики — 24 пациента (10 женщин и 14 мужчин), средний стаж курения — (8,9 $\pm$ 3,8) пачко/лет.

У пациентов наблюдалась низкая приверженность к терапии. Даже те, кто принимал базисную контролируемую терапию, в большинстве своем делали это нерегулярно; как только ощущали стойкое улучшение — прекращали прием контролируемых препаратов, чем провоцировали очередное ухудшение.

Таблица 2 Распределение пациентов в зависимости от дозы препарата			
Без ИКС (n=16)	Низкие дозы ИКС (n=24)	Средние дозы ИКС (n=22)	Низкие дозы ИКС/ДДБА (n=18)
Группа А		Группа В	
Аиртек 125/25 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки (n=40)		Аиртек 250/25 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки (n=40)	

Таблица 3 Методы и расписание процедур исследования		
Визит/срок, процедура	1	2
	Исход	Через 2 месяца
Подписание формы информированного согласия	✓	
Анамнез	✓	
Объективный осмотр, АД, ЧСС	✓	✓
АКТ	✓	✓
АСQ	✓	✓
Спирометрия	✓	✓
Оценка симптомов	✓	✓
Выдача дневника самонаблюдения	✓	✓
Возврат дневника самонаблюдения		✓
Выдача препарата	✓	
Возврат препарата		✓
Оценка эффективности и переносимости лечения, НЯ		✓
Примечания: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; НЯ – нежелательные явления.		

При первом визите у всех пациентов была проверена техника ингаляции (у 24 человек она была неудовлетворительной).

Со слов пациентов, за последние 12 месяцев у 48 из них отмечалось от 0 до 2 эпизодов легких обострений БА (с увеличением приема салбутамола по потребности, без приема системных кортикостероидов (СКС) или другой терапии), отсутствовали обострения средней степени тяжести (с амбулаторным приемом СКС) и тяжелые обострения (с госпитализацией). У 20 больных отмечалось по одному обострению средней степени тяжести,

у 12 – по 2 обострения с приемом СКС (средняя продолжительность – $(10,4 \pm 3,9)$ дня). На побочные проявления противоастматической терапии никто не жаловался.

В начале исследования полный контроль (по результатам АКТ – 25 баллов) не отмечался ни у одного больного. У всех пациентов было менее 20 баллов, средний счет АКТ составил $(14,9 \pm 3,7)$ балла. По результатам АСQ-5 средний балл составил $1,7 \pm 0,5$, что подтверждало частичный контроль и отсутствие контроля БА. Функциональные возможности пациентов были умеренно снижены – ОФВ₁ находился в рамках 55 – 85 % от должного с высокой ($27,5 \pm 12,6$) обратимостью бронхообструкции в пробе с бронхолитиком.

Заболевание оказывало значительное влияние на качество жизни пациентов и ощущение их физического благополучия. Для оценки качества жизни исследуемых применялся опросник госпиталя Святого Георгия, вопросы которого структурированы таким образом, что ответы на них отображают субъективную оценку пациентом респираторных нарушений, физической активности и ее ограничений, психосоциальной адаптации, влияния статуса здоровья на трудовую и ежедневную активность, эмоциональное восприятие заболевания, отношения с близкими людьми, отношение к лечению, прогноз заболевания. Качество жизни пациентов, связанное с заболеванием, было снижено по всем трем доменам: частота и тяжесть симптомов составила в среднем $(58,4 \pm 8,7)$ балла, ограничение активности по причине заболевания – $(52,0 \pm 3,7)$, социальная активность – $(49,2 \pm 3,9)$.

Регулярная, адекватно подобранная контролирующая терапия способствовала улучшению контроля БА. По окончании курса лечения с применением комбинации флутиказона пропionato/сальметерола процент пациентов, у которых улучшился контроль заболевания по сравнению с исходным уровнем, увеличился (рис. 1). Хорошего контроля БА достигли 66 (82, 5 %) пациентов (34 – в группе А и 32 – в группе В): счет АКТ поднялся выше 20 баллов. У 12 (15 %) пациентов отмечался частичный контроль (в эту группу вошли больные, у которых в начале исследования контроль отсутствовал), и только у 2 пациентов группы В контроль остался недостаточным.

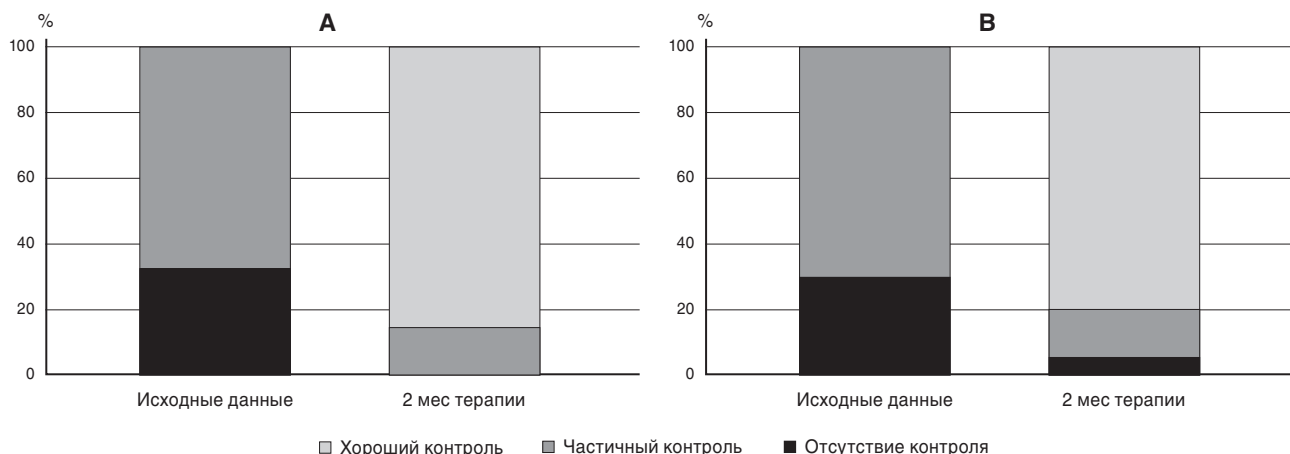


Рис. 1. Влияние препарата Аиртек на достижение контроля БА: А – группа А, В – группа В

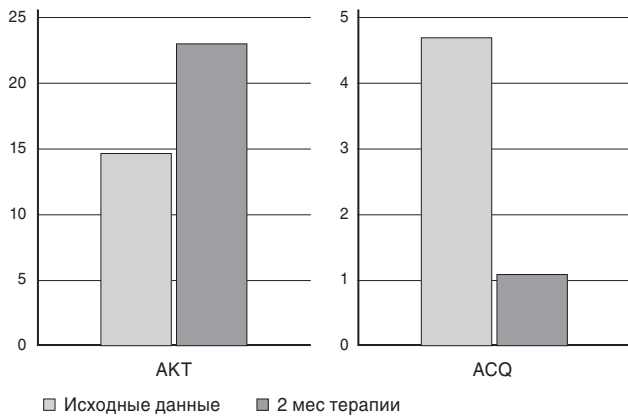


Рис. 2. Клиническая эффективность препарата Аиртек: влияние на симптомы (динамика счета АКТ и АСQ)

Динамика счета АКТ и АСQ представлена на рисунках 2 и 3. Счет АКТ увеличился в среднем на 7,9 балла — с $14,9 \pm 3,7$ (частичный контроль) до $22,8 \pm 4,5$ (хороший контроль), $p < 0,05$, клинически и статистически значимо. Счет АСQ уменьшился с $4,7 \pm 1,9$ до $1,1 \pm 0,7$, также клинически и статистически достоверно.

Согласно дневникам самонаблюдения, через 4 недели лечения отмечалось достоверное уменьшение кашля и применения сальбутамола, а через 2 месяца — уменьшение ночных, утренних и дневных симптомов (рис. 3). Отмечалось статистически достоверное увеличение относительно исхода процента свободных от приема скоромощного препарата суток — на $(28,7 \pm 2,77) \%$ ($p < 0,05$), свободных от симптомов суток — на $(22,6 \pm 2,5) \%$ ($p = 0,004$) (рис. 4). Улучшилась бронхиальная проходимость — изменение относительно исхода ОФV₁ через 2 месяца лечения составило $(0,157 \pm 0,033) \text{ л}$ ($p = 0,012$). Уменьшение симптомов (подтвержденное также доменом частоты и выраженности симптомов опросника качества жизни госпиталя Святого Георгия) до $49,0 \pm 3,1$, клинически и статистически достоверное, привело к улучшению других составляющих связанного с заболеванием качества жизни: ежедневная активность увеличилась до $25,8 \pm 4,1$, социальная активность — до $22,9 \pm 2,2$.

За время исследования обострений БА внеплановых визитов к врачу и обращений за неотложной помощью не отмечалось. Нежелательные явления отмечались в 28,6 % случаев (в виде головной боли, ОРВИ, простуды, ринофарингита, поясничного радикулита легкой или умеренной степени выраженности, не связанных с приемом препарата) и разрешились без последствий. Орофарингеального кандидоза, осиплости голоса, других возможных побочных эффектов терапии не наблюдалось, все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Приверженность к терапии, четкое соблюдение предписаний врача привели к высокой субъективной оценке курса лечения пациентами: ни один из них не отметил ухудшения, 80 % — отметили «намного лучше», 20 % — без изменений. Оценка врача совпала с субъективной оценкой испытуемых.

Выводы

Препарат Аиртек (комбинация флутиказона пропионата + сальметерол) по 1 ингаляции 2 раза в день при 2-месячном курсе терапии в дозах 125/25 мкг (у стероид-наивных больных и при неадекватном контроле БА на низких дозах ИКС) и 250/25 мкг (при неадекватном контроле на средних дозах ИКС в монотерапии или низких дозах ИКС в комбинации с ДДБА) способствовал достоверному:

- улучшению контроля симптомов БА;
- увеличению дней без симптомов и свободных от приема скоромощного препарата;
- улучшению бронхиальной проходимости;
- повышению качества жизни.

Профиль «эффективность/безопасность» препарата был высоким. Нежелательные проявления наблюдались редко, были клинически не значимыми, не требовалась отмена препарата, разрешились без последствий.

Препарат Аиртек позволяет повысить качество терапии: не утратить контроль у пациентов на комбинированной терапии ИКС/ДДБА, улучшить контроль заболевания у взрослых с персистирующей БА, стероид-наивных больных, пациентов, получавших ИКС в монотерапии, или при неадекватной предшествующей терапии низкими дозами ИКС/ДДБА.

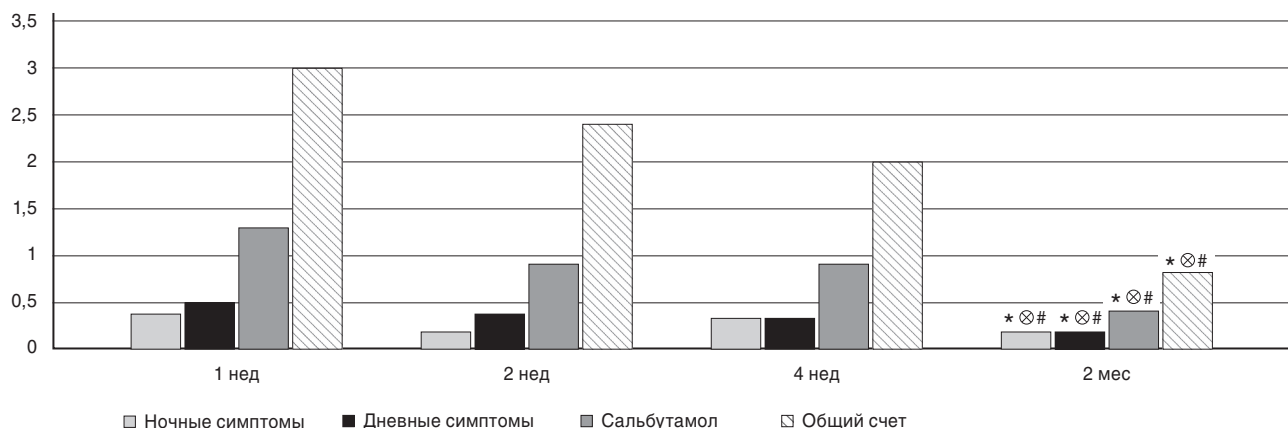


Рис. 3. Влияние препарата Аиртек на симптомы БА и потребность в скоромощной терапии (дневник самонаблюдения)

Примечание: * $p < 0,05$ относительно 1 нед, ⊗ $p < 0,05$ относительно 2 нед, # $p < 0,05$ относительно 4 нед.

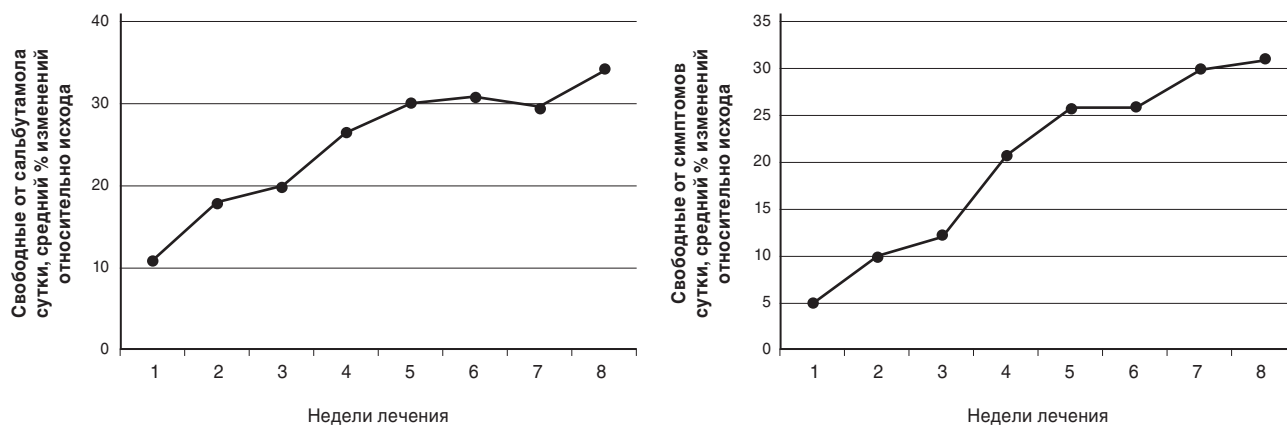


Рис. 4. Влияние препарата Аиртек на свободные от сальбутамола и симптомов сутки

Список литературы

1. Haldar P., Pavord I. D. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 218–24.
2. Nelson H. S., Chapman K. R., Pyke S. D., Johnson M., Pritchard J. N. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers // *J Allergy Clin Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 29–36. Crossref
3. Papi A. A new combination therapy for asthma: bridging the gap between effectiveness in trials and clinical practice? // *Respiratory Medicine.* — 2012. — Vol. 106 (S1). — S1–S3.
4. GINA пересмотра 2012, с. 65.
5. Приказ МЗ Украины 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html

МОЖЛИВОСТІ БАЗИСНОЇ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Т. О. Перцева,
М. О. Полянська, Т. В. Кирєєва

Резюме

У статті наведений власний досвід 2-місячного застосування препарату Аиртек (флутиказону пропіонат + сальметерол) у двох дозуваннях: 125/25 мкг (у стероїд-наївних хворих та при неадекватному контролі бронхіальної астми (БА) на низьких дозах інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) і монотерапії) та 250/25 мкг (при неадекватному контролі БА на середніх дозах ІКС в монотерапії або низьких дозах ІКС в комбінації з тривалою дією β_2 -агоністами (ТДБА)). Застосування препарату дозволило підвищити якість терапії: не втратити контроль у пацієнтів на комбінованій терапії ІКС/ТДБА, покращити контроль захворювання у дорослих з персистуючою БА, стероїд-наївних, таких, що отримували ІКС в монотерапії, або при неадекватній попередній терапії низькими дозами ІКС/ТДБА.

Ключові слова: бронхіальна астма, контроль, комбінована терапія.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 3

Ю. И. Фещенко

академик НАМН Украины, профессор

ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

вул. Амосова, 10, Київ, 03680

тел.: +38(044)275-04-02; +38(044)275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

POSSIBILITIES OF BASIC INHALATIVE THERAPY IN ASTHMA PATIENTS

U. I. Feshchenko, L. O. Iashyna,
T. O. Pertseva, M. O. Polianska, T. V. Kireeva

Summary

Own experience of 2 months course of combined medicine Airtek (fluticasone propionate/salmeterol) in two doses: 125/25 μ g (in steroid-naïve patients and in patients with not adequate control on low ICS doses in monotherapy) and 250/25 μ g – in patients with not adequate control on moderate ICS doses or low doses of ICS/LABA. Use of this medicine allowed to improve quality of therapy – not to lose control in patients on combined ICS/LABA therapy, to improve asthma control in adults with persistent BA, steroid-naïve, those who received ICS in monotherapy or with nonadequate previous therapy with low dosed of ICS/LABA.

Key words: bronchial asthma, control, combined therapy.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 3

Y. I. Feshchenko

Academician of NAMS of Ukraine, professor

SI «National Institute of phthysiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine»

Amosova str., 10, Kyiv, 03680

tel.: +38(044)275-04-02; +38(044)275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua