

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О. В. Мироненко
**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ БУДЕСОНІДУ
ТА ФОРМОТЕРОЛУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Дніпропетровська державна медична академія

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є патологією, яка потребує від лікаря вирішення як короткострокових, так і довгострокових задач у веденні та лікуванні хворих. Згідно з Міжнародними рекомендаціями [10] при клінічному спостереженні за хворими на ХОЗЛ необхідно зменшити частоту та тяжкість загострень, запобігти прогресуванню хвороби, підвищити толерантність пацієнтів до фізичного навантаження, покращити їх загальний стан. Донедавна терапевтичні підходи до лікування хворих на ХОЗЛ базувалися в основному на полегшенні симптомів. Проте вже сьогодні відомо, що навіть максимально можливе усунення бронхообструкції не завжди дозволяє у повному обсязі досягти поставленої мети.

Концепція формування системного запалення у хворих на ХОЗЛ з'явилась відносно недавно. Як підкреслюється у науковій літературі [5], на ранніх етапах захворювання запалення найчастіше виникає при інгаляції тютюнового диму і може бути зворотнім. Проте, з часом воно набуває хронічного (персистуючого) перебігу навіть за умов припинення паління. Не дивлячись на те, що у патологічний процес в основному залучаються дрібні бронхи та бронхіоли, активне запалення може спостерігатися і у бронхах великого калібру, а також у легеневій паренхімі та легеневи́х судинах [10]. Наявність системного запалення при стабільному перебігу ХОЗЛ показано при проведенні мета-аналізу W.Q.Gap та співавторами [17], котрі розглянули результати 14 досліджень, присвячених вивченню маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ. Було продемонстровано значне підвищення рівня показників С-реактивного протеїну, фібриногену, туморнекротичного фактору-альфа. До того ж вираженість запальної реакції невпинно підвищувалась при прогресуванні захворювання, тобто при посиленні бронхообструкції.

У зв'язку із вищезазначеним одним із ключових питань в еволюції стратегії лікування хворих на ХОЗЛ є визначення ролі *інгаляційних глюкокортикостероїдів* (ІГКС). Так, у міжнародному дослідженні ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) було встановлено, що ІГКС не впливають негативно на ОФВ₁, до того ж вони зменшують частоту загострень, уповільнюють погіршення загального стану хворих [12]. У проведених ретроспективних дослідженнях [13–16] було показано, що застосування ІГКС зменшує ризик смертності. Отримані дані дали підстави до включення кортикостероїдів у стандарти лікування хворих на ХОЗЛ високих стадій (III та IV) [10].

Щодо вибору *бронходилатуючої* терапії отримані дані свідчать про ефективність у лікуванні хворих на ХОЗЛ як симпатоміметиків, так і холінолітиків, причому, починаючи з II стадії захворювання — препаратів довготривалої дії. Останнім часом формуються досить оптимістичні погляди фахівців щодо результатів довгострокового застосу-

вання тіотропію броміду [6; 9; 11]. Щодо бета-2-агоністів тривалої дії, були виявлені їх надзвичайно важливі додаткові небронходилатуючі ефекти: інгібіція проліферації та вивільнення нейропептидів; посилення мукоциліарного кліренсу, секреції сурфактанту, слизу та ліпідів; інгібіція пропотівання протеїнів плазми; вазодилатація. Саме тому бета-2-агоністи тривалої дії були внесені до групи лікарських засобів першої лінії як у міжнародних, так і у національних рекомендаціях [4].

Досить перспективним при лікуванні хворих на тяжкі форми ХОЗЛ є використання *комбінованої* терапії, зокрема ІГКС та бета-2-агоністів тривалої дії. У дослідженні TRISTAN (TRial of inhaled Steroids AND long-acting 2-agonists) було показано, що комбінована терапія препаратом Серетид позитивно впливає на стан хворих, покращує бронхіальну прохідність, самопочуття, якість життя пацієнтів [8]. Дослідження TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) продемонструвало вплив комбінованої терапії на смертність та виживаємість [18].

Таким чином, нові терапевтичні напрямки ХОЗЛ дають можливість досягнення як короткострокової мети (перш за все — зменшення проявів задишки), так і стратегічної (покращання якості життя хворих, уникнення тяжких наслідків — загострень, госпіталізацій).

Метою нашого дослідження було: оцінити клінічну ефективність та ступінь безпечності застосування комбінованого препарату Форакорт® (Cipla, Індія), до складу якого входить ІГКС будесонід та бета-2-агоніст тривалої дії формотерол, при 8-тижневому курсі лікування хворих на ХОЗЛ, а також визначити його вплив на функцію зовнішнього дихання, стан дихальних м'язів та показник "якість життя".

Матеріали та методи

Обстежено 35 хворих на ХОЗЛ III стадії (встановлення діагнозу та стадії ХОЗЛ проводилось згідно з Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року), котрі, незважаючи на рекомендації лікарів щодо прийому ІГКС, попередньо приймали лише комбінований бронходилататор (Беродуал-Н, Boehringer Ingelheim, Німеччина, по 6–12 інгаляційних доз на добу). У подальшому була проведена рандомізація, згідно з якою до основної групи (група 1) увійшли 17 хворих, котрим призначився Форакорт® (формотерол 6 мкг/дозі + будесонід 200 мкг/дозі) по 1 інгаляційній дозі двічі на добу, а до групи порівняння (група 2) — 18 хворих, котрі продовжили прийом Беродуалу-Н. У дослідження не включались хворі з тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидних шляхів, органів зору тощо).

У 1-й групі середній вік хворих склав ($62,4 \pm 4,2$) роки; чоловіків було 14, жінок — 3; середня тривалість захворювання — ($16,3 \pm 3,9$) років. За станом відношення до паління хворі розподілилися наступним чином: 12 із них були "активними палачами" у минулому або на теперішній час (всі чоловіки), стаж паління склав ($39,4 \pm 4,0$)

років, індекс "пачка/рік" — $(31,2 \pm 4,1)$; 5 хворих ніколи не палили. На шкідливий професійний (виробничий) фактор вказали 4 хворих. Середній показник $ОФВ_1$ у хворих 1-ої групи склав $(38,2 \pm 4,3)$ % до належної величини, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ — $(37,7 \pm 3,1)$.

У 2-у клінічну групу увійшли 14 чоловіків та 4 жінки, середній вік — $(65,6 \pm 3,7)$ років; тривалість ХОЗЛ — $(16,6 \pm 4,8)$ років. Паліїв було 14—12 чоловіків та 2 жінки; стаж паління склав $(35,5 \pm 6,7)$ років, індекс "пачка/рік" — $(28,2 \pm 4,5)$. 6 хворих цієї групи вказували в анамнезі на виробничий фактор. Показники вентиляційної функції були наступними: $ОФВ_1$ — $(39,4 \pm 3,1)$ % до належної величини, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ — $(39,8 \pm 3,3)$.

Ефективність терапії оцінювали до та через 4 і 8 тижнів включення хворих у дослідження за клінічною симптоматикою, показниками функції зовнішнього дихання, показниками функції дихальних м'язів, характеристикою показника "якість життя".

Клінічна симптоматика оцінювалась за 4-бальною шкалою кашлю та шкалою задишки MRC [1].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), $ОФВ_1$, індекс Тіфно ($ОФВ_1/ФЖЄЛ$), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводилось методом комп'ютерної спірометрії із вимірюванням петлі "потік-об'єм" форсованого видиху за допомогою апарату Master Screen Body/Diff (Jager, Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Оцінка функції дихальних м'язів проводилась за методом оклюзійної спірометрії (пневмотонометрії) за допомогою додаткового пристрою до комп'ютерного спірографа Master Screen Body/Diff (Jager, Німеччина). Стан функції респіраторних м'язів оцінювався за основними загальноприйнятими показниками — PI_{max} (максимальний тиск у ротовій порожнині на вдиху) та PE_{max} (максимальний тиск у ротовій порожнині на видиху) [2, 6, 9].

Вимірювання показника "якість життя" проводилось за "Респіраторною анкетою клініки Святого Георгія" (Sent George Respiratory Questionnaire (SGRQ)), котра складається із 76 запитань, згрупованих у 3 шкали: "симптоми" (суб'єктивна оцінка стану, обумовленого ступенем вираженості ХОЗЛ), "активність" (суб'єктивна оцінка ступеня обмеженості фізичної активності внаслідок ХОЗЛ), "вплив" (суб'єктивна оцінка ступеня психологічних проблем, обумовлених ХОЗЛ). Вимірювалась також "сумарна оцінка" (суб'єктивна оцінка ступеня загального дистресу) [3, 7]. Анкета, методика та всі права на її використання в Україні були надані нам розробником професором P. W. Jones.

Безпечність застосування препарату оцінювали за виникненням у хворих побічних ефектів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій "MS Excel".

Результати

До початку включення у дослідження кашель, як один із проявів запалення дихальних шляхів (здебільшого великих бронхів), у всіх хворих був невираженим та склав $(0,78 \pm 0,11)$ і $(0,76 \pm 0,13)$ балів у хворих 1-ої та 2-ої груп відповідно ($p > 0,05$). Через 4 тижні лікування у хворих 1-ої групи вираженість кашлю значно зменшилась ($p < 0,05$), а через 8 тижнів залишився лише незначний кашель (по 1 балу) у 2 хворих (11,8 %). У хворих 2-ої групи протягом усього періоду спостереження кашель залишався на незмінному рівні.

Задишка до включення у дослідження була досить вираженою у всіх хворих та склала $(3,22 \pm 0,41)$ і $(3,20 \pm 0,37)$ балів у хворих 1-ої та 2-ої груп відповідно ($p > 0,05$). Через 4 тижні лікування у хворих 1-ої групи вираженість задишки зменшилась ($p < 0,05$), позитивний ефект зберігався і через 8 тижнів лікування. У хворих 2-ої групи протягом усього періоду спостереження задишка змінювалась незначно.

Динаміка клінічних показників наведена у таблиці 1.

Щодо ФЗД, у пацієнтів 1-ої групи через 4 тижні лікування Форакортом® відзначена позитивна динаміка показників ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, ПОШвид. та індексу Тіфно ($ОФВ_1/ФЖЄЛ$). Проте через 8 тижнів додаткове зростання було лише щодо ПОШвид. Рівні $ОФВ_1$, ФЖЄЛ та індексу Тіфно утримувався на досягнутому рівні. У хворих 2-ої групи в цілому показники ФЗД були стабільними протягом усього періоду спостереження (табл. 2, 3).

До початку проведення дослідження хворі обох груп мали значне зниження сили дихальних м'язів, при цьому ураження інспіраторної групи було більш вираженим (табл. 4). Призначення хворим 1-ої групи Форакорту® призвело до позитивної динаміки показників.

Щодо показника "якість життя" (табл. 5, 6), то у процесі лікування хворих 1-ої групи через 4 тижні покращились як "симптоми", так і "активність"; через 8 тижнів ці показники залишались відносно стабільними. Найсуттєвіше покращився показник шкали "вплив". Щодо хворих 2-ої групи усі вищезазначені показники не мали суттєвих змін протягом усього періоду спостереження.

Під час проведення 8-тижневого курсу лікування хворих на ХОЗЛ III стадії Форакортом® у 2 хворих (11,8 %) були відмічені побічні ефекти у вигляді дисфонії, що, найбільш імовірно, пов'язано з топічною дією ІГКС.

Таблиця 1

Динаміка кашлю та задишки у обстежених хворих

Групи обстежених хворих	Симптоми (бали)					
	Кашель			Задишка		
	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	$0,78 \pm 0,11$	$0,48 \pm 0,09^*$	$0,18 \pm 0,10^*$	$3,22 \pm 0,41$	$2,13 \pm 0,22^*$	$2,10 \pm 0,24^*$
2	$0,76 \pm 0,13$	$0,77 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,12$	$3,20 \pm 0,37$	$3,18 \pm 0,33$	$3,19 \pm 0,36$

Примітка: * — достовірність змін ($p < 0,05$) відносно періоду до включення у дослідження.

Таблиця 2

Динаміка показників ФЖЄЛ та ОФВ₁ у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених хворих	Показники ФЗД					
	ФЖЄЛ			ОФВ ₁		
	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	62,4 ± 4,2	72,6 ± 4,1*	74,1 ± 5,0*	32,2 ± 3,0	44,9 ± 3,5*	45,2 ± 3,7*
2	64,4 ± 3,8	67,1 ± 4,4	66,3 ± 4,6	33,5 ± 3,2	36,1 ± 3,1	35,8 ± 3,4

Примітка: * — достовірність змін ($p < 0,05$) відносно періоду до включення у дослідження.

Таблиця 3

Динаміка показників ПОШвид. та індексу Тіфно у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених хворих	Показники ФЗД					
	ПОШвид.			Індекс Тіфно		
	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	43,4 ± 2,9	53,2 ± 3,2*	59,2 ± 3,3*	51,6 ± 3,7	61,8 ± 3,8*	61,0 ± 4,2*
2	40,7 ± 3,0	43,6 ± 3,2	45,9 ± 3,0	52,0 ± 3,3	53,8 ± 3,5	54,0 ± 3,6

Примітка: * — достовірність змін ($p < 0,05$) відносно періоду до включення у дослідження.

Таблиця 4

Динаміка показників функції дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених хворих	Показники сили дихальних м'язів					
	PI max.			PE max		
	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	54,4 ± 4,9	65,1 ± 4,4*	67,6 ± 4,3*	68,3 ± 5,7	80,3 ± 5,8*	81,6 ± 5,2*
2	51,4 ± 4,8	52,6 ± 5,2	55,3 ± 5,0	69,5 ± 5,3	73,6 ± 5,5	72,5 ± 5,8

Примітка: * — достовірність змін ($p < 0,05$) відносно періоду до включення у дослідження.

Таблиця 5

Динаміка показника "якість життя" (за шкалами "симптоми" та "активність") у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування

Групи обстежених хворих	Шкали (бали)					
	"симптоми"			"активність"		
	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	58,9 ± 4,9	43,4 ± 3,8*	40,2 ± 3,3*	48,1 ± 4,2	42,6 ± 4,8	39,8 ± 3,4*
2	58,8 ± 4,1	57,7 ± 4,2	58,6 ± 4,7	46,9 ± 4,0	47,6 ± 4,3	48,1 ± 4,4

Примітка: * — достовірність змін ($p < 0,05$) відносно періоду до включення у дослідження.

Таблиця 6

Динаміка показника "якість життя" (за шкалами "вплив" та "сума") у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування

Групи обстежених хворих	Шкали (бали)					
	"вплив"			"сума"		
	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів	до включення	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	41,1 ± 2,9	30,9 ± 2,4*	29,4 ± 3,3*	49,7 ± 4,5	39,3 ± 4,8*	39,0 ± 4,2*
2	40,2 ± 2,7	42,3 ± 2,2	41,8 ± 3,0	49,8 ± 4,3	47,9 ± 4,5	48,1 ± 4,7

Примітка: * — достовірність змін ($p < 0,05$) відносно періоду до включення у дослідження.

Висновки

Препарат Форакорт® продемонстрував клінічну ефективність при лікуванні хворих на ХОЗЛ III стадії при 8-тижневому курсі лікування, впливаючи як на бронхообструкцію, так і на прояви запалення. Опосередковано дія

препарату спрямована на покращання функції дихальних м'язів та впливає на якість життя хворих.

Позитивна клініко-функціональна динаміка стану хворих була відмічена вже через 4 тижні лікування і зберігалась на досягнутому рівні через 8 тижнів, що мо-

же бути важливим фактором у встановленні контролю над прогресуванням ХОЗЛ.

Препарат добре переноситься хворими. Побічні ефекти у вигляді дисфонії потребують застосування методів її профілактики (полоскання рота, використання спейсерів).

Препарат Форакорт® може бути рекомендований як препарат вибору для лікування хворих на ХОЗЛ III стадії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах). — Москва: Атмосфера, 2003. — 24 с.
2. Зильбер А. П., Раввин М. С., Тарасов А. Н. Оценка инспираторной активности по индексу P100 в пульмонологии // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С. 24–27.
3. Оценка качества жизни больного в медицине / А. А. Новик и соавт. // Клин. медицина. — 2000. — № 2. — С. 10–13.
4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.
5. Феценко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмон. журн. — 2002. — № 1. — С. 5–10.
6. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / Van Noord J.A. et al. // Thorax. — 2000. — № 55. — P. 289–294.
7. Borzone G., Cienfuegos M. L., Levía A. Maximal inspiratory pressure in patients with COPD: peak versus sustained pressure // Eur. Resp. J. — 2003. — V. 22. — № 45. — P. 496–497.
8. Combined Salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. TRISTAN (TRial of inhaled STeroids ANd long-acting 2-agonists) study group / Calverley P. et al. // Lancet. — 2003. — V. 361. — P. 449–456.
9. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD / O'Donnell D. E. et al. // Eur. Respir. J. — 2004. — № 23. — P. 832–840.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Update 2005. GOLD website (www.goldcopd.com).
11. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium / Vincken W. et al. // Eur. Respir. J. — 2002. — № 19. — P. 209–216.
12. Sin D. D., Man S. F. P. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? // Eur. Respir. J. — 2003. — V. 21. — P. 1–7.
13. Sin D. D., Tu J. V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — V. 164. — P. 580–584.
14. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice / Soriano J. B. et al. // Eur. Respir. J. — 2002. — V. 20. — P. 819–825.
15. Survival of COPD patients exposed to inhaled corticosteroids / Mapel D.W. et al. // Chest. — 2002. — V. 122 (4). — P. 74.
16. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. / Burge P. S. et al. // BMJ. — 2000. — V. 320. — P. 1297–1303.
17. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis / Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. // Thorax. — 2004. — V. 59. — P. 574–580.
18. The TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. // Eur. Respir. J. — 2004. — V. 24. — P. 206–210.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ БУДЕСОНІДУ ТА ФОРМОТЕРОЛУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна,
О. В. МIRONENKO

Резюме

Комбінований препарат на основі будесоніду та формотеролу Форакорт® продемонстрував клінічну ефективність при лікуванні 35 хворих на ХОЗЛ III стадії при 8-тижневому курсі лікування, впливаючи як на бронхообструкцію, так і на прояви запалення. Опосередковано дія препарату спрямована на покращання функції дихальних м'язів та впливає на якість життя хворих. Позитивна клініко-функціональна динаміка стану хворих була відмічена вже через 4 тижні лікування і зберігалась на досягнутому рівні через 8 тижнів, що може бути важливим фактором у встановленні контролю над прогресуванням ХОЗЛ. Препарат добре переноситься хворими. Побічні ефекти у вигляді дисфонії потребують застосування методів її профілактики (полоскання рота, використання спейсерів). Препарат може бути рекомендований для лікування хворих на ХОЗЛ III стадії.

EXPERIENCE OF USE OF COMBINED BUDESONIDE/FORMOTEROL MEDICATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T. O. Pertseva, L. I. Konopkina,
O. V. MIRONENKO

Summary

Combined budesonide/formoterol medication Foracort® demonstrated clinical efficacy in 35 COPD stage 3 patients, while administered for 8 weeks, influencing both bronchoconstriction and inflammation. Indirect effect of medication stimulated function of respiratory muscles and improved quality of life of the patients. In 4 weeks of therapy we noted an improvement in overall patients' condition, which lasted for 8 weeks. This is an important factor in establishing of the control over COPD. Medication was well tolerated by patients. In order to avoid side effects, such as dysphonia, it is essential to use prophylaxis procedures: spacers, mouth rinsing, etc. The medication is recommended in treatment of COPD stage 3 patients.