

Эффективность Беклазона Эко Легкое Дыхание у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в реальной клинической практике

1 – Иркутский институт усовершенствования врачей

2 – Городская поликлиника № 1, г. Иркутск

B.A.Chernyakh, L.B.Sekretareva, A.F.Ivanov

Efficacy of Beclasonе Eco EasyBreathe in patients with moderate to severe bronchial asthma in real clinical practice

Summary

Beclasonе Eco EasyBreathe (BEEB) is a combination of optimal drug delivery system and ultra-fine aerosol which provides its high efficacy in comparison with other forms of beclomethasone dipropionate. This study was designed to evaluate the control achieved for moderate to severe bronchial asthma under the therapy with BEEB in a real clinical practice. This study was open non-comparative and involved 26 outpatients (18 females, 8 males) aged 20 to 75 years with confirmed diagnosis of moderate to severe asthma. The 2-week run-in period when the patients received inhaled steroids administered before entry the study was followed by 3-month therapy with BEEB. The starting dose of BEEB was 500 to 1 000 μg daily. We assessed frequency of daytime and nighttime asthma symptoms, need in short-acting β_2 -agonists (SABA), FEV₁, and achieved asthma control using the validated Russian version of ACT (Asthma Control Test) questionnaire. In spite of the pre-study basic therapy all the patients had insufficient asthma control during the run-in period. Therapy with BEEB resulted in disappeared asthma daytime symptoms and need in SABA in 9 patients (34.6 %); in 15 patients (57.7 %) daytime symptoms were not more often as once a day. Nighttime symptoms disappeared in 76.9 % of the patients, the mean FEV₁ increased by 13 % compared with the baseline. Good asthma control was achieved to the end of the treatment in 21 patients (80.8 %), the other 5 patients had the ACT score close to that of well controlled asthma but the complete asthma control was not been achieved. We did not observe any adverse events of the drug. Therefore, Beclasonе Eco EasyBreathe is a highly effective anti-asthmatic drug.

Резюме

Препарат Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД) представляет собой сочетание оптимальной формы доставки препарата и ультра-мелкодисперсного аэрозоля, что обуславливает его более высокую эффективность по сравнению с другими формами беклометазона дипропионата. Целью настоящей работы явилась оценка контроля среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы (БА) на фоне терапии БЭЛД в условиях реальной клинической практики. В открытое несравнительное исследование были включены 26 амбулаторных пациентов (18 женщин и 8 мужчин) в возрасте 20–75 лет с установленным диагнозом БА среднетяжелого или тяжелого течения. После 2-недельного вводного периода, в течение которого лечение больных не менялось, ИКС, получаемые ранее, заменялись на 3 мес. на БЭЛД. Стартовая доза БЭЛД составила 500-1 000 мкг/сут. Оценивали частоту дневных и ночных симптомов астмы, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), ОФВ₁, уровень контроля над астмой с помощью валидизированного русскоязычного вопросника АСТ (*Asthma Control Test*). Несмотря на исходную базисную терапию, у всех больных во вводном периоде БА контролировалась недостаточно. На фоне лечения БЭЛД у 9 (34,6 %) пациентов исчезли дневные симптомы и потребность в КДБА, у 15 (57,7 %) больных дневные симптомы возникали не чаще 1 раза в день. Ночные симптомы исчезли у 76,9 % больных. ОФВ₁ увеличился по сравнению со средним на 13 %. Через 3 мес. лечения БЭЛД хороший контроль БА зарегистрирован у 21 (80,8 %) пациента, у остальных 5 больных значения АСТ приближались к показателям хорошо контролируемой астмы, хотя полный контроль не был достигнут ни у кого. Побочные эффекты нами не зарегистрированы. Таким образом, БЭЛД может рассматриваться как высокоэффективный препарат для лечения БА.

Ингаляционные кортикостероиды (иКС), являющиеся на сегодняшний день наиболее эффективными противоастматическими средствами, обоснованно занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы (БА). ИКС уменьшают клеточную инфильтрацию, в том числе содержание тучных клеток и эозинофилов в респираторном тракте, тормозят высвобождение медиаторов и хемотаксис лейкоцитов, снижают бронхиальную гиперреактивность и обструкцию [1]. На клиническом уровне противовоспалительный эффект иКС сопровождается редукцией симптомов заболевания, снижением числа обострений и госпитализаций, повышением качества жизни и в конечном счете снижением смертности

от БА [2]. Обладая наиболее выраженной противовоспалительной активностью по сравнению с другими лекарственными препаратами, иКС характеризуются высоким профилем безопасности, что прежде всего обусловлено их преимущественным топическим эффектом. Эти обстоятельства позволяют использовать иКС у больных БА с различной степенью тяжести и независимо от возраста больных [2, 3].

В настоящее время хорошо известно, что эффективность иКС во многом зависит от дозы и, в частности, респираторной фракции препарата, оказывающего противовоспалительное действие непосредственно в проксимальных и дистальных отделах бронхиального дерева, т. е. там, где локализуется воспаление. При

этом объеме внутрибронхиальной депозиции иКС зависит от размера частиц аэрозоля, генерируемого ингаляционными системами, и техники их применения. Так, например, наиболее часто используемые дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), с одной стороны, генерируют немелкодисперсный аэрозоль (средний размер 65 % частиц 3,5 мкм), а с другой — требуют четкой координации вдоха и активации ингалятора. В то же время до 75 % больных не владеют правильной техникой применения ДАИ, что, в конечном счете, обуславливает респираторную фракцию иКС при использовании обычных ДАИ в пределах 10 % [4].

Отмеченных недостатков лишен препарат Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД), действующим компонентом которого является ультрамелкодисперсная форма беклометазона дипропионата (БДП), аэрозоль которого содержит 60 % частиц размером 1,1 мкм [4]. Ингаляционная система "Легкое Дыхание" не требует координации вдоха и активации ингалятора, поскольку высвобождение дозы препарата осуществляется непосредственно в процессе вдоха. Важно также, что низкая скорость инспираторного потока, необходимая для активации ингалятора Легкое Дыхание, позволяет эффективно его использовать при тяжелой БА, у пожилых больных и детей. Сочетание ультрамелкодисперсного аэрозоля и оптимальной формы доставки препарата значительно увеличивает его респираторную фракцию до 40–58 %, что значительно выше, чем у других ингаляционных систем. Указанные особенности БЭЛД обуславливают его эффективность в дозах в 1,5–2 раза более низких по сравнению с другими формами БДП [4–7].

Целью настоящей работы явилась оценка уровня контроля среднетяжелой и тяжелой БА в процессе трехмесячной терапии больных БЭЛД в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В открытое несравнительное исследование были включены 26 амбулаторных пациентов (18 женщин и 8 мужчин) в возрасте 20–75 лет (средний возраст $47,5 \pm 13,9$ лет) с установленным диагнозом БА среднетяжелого или тяжелого течения. Длительность заболевания варьировала от 2 лет до 31 года (в среднем $13,5 \pm 7,9$ лет). Аллергическую форму БА имели 12 пациентов, неаллергическую — 14, в том числе аспириновую — 4 больных. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст старше 18 лет, 2) длительность БА не менее 12 мес., 3) сохраняющиеся симптомы астмы (не реже 1 раза в день) на фоне проводимой терапии иКС в суточных дозах, эквивалентных 500–1 000 мкг БДП, 4) отсутствие на момент включения в исследование признаков обострения БА, требующих госпитализации или назначения системных кортикостероидов. При условии использования пациентами до исследования длительно действу-

ющих бронхолитиков, их прием продолжался и в дальнейшем.

В исследование не включались следующие категории больных: 1) получавшие в течение последнего месяца системные кортикостероиды или комбинированную терапию иКС и длительнодействующими β_2 -агонистами в виде серетиды или симбикорта, 2) использующие для лечения БЭЛД, 3) госпитализованные в течение последних 3 мес. в связи с обострением БА, 4) перенесшие ОРВИ в течение 4 нед. до включения в исследование, 5) с сопутствующими декомпенсированными заболеваниями, 6) беременные женщины и кормящие матери.

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе (вводный период продолжительностью 2 нед.) характер фармакотерапии у больных, включенных в исследование, не изменялся. При отсутствии у больных к окончанию вводного периода исключающих критериев начинался 2-й этап исследования — трехмесячный лечебный период, на время которого иКС, получаемые ранее, заменялись БЭЛД. При выборе стартового дозового режима для БЭЛД мы учитывали то обстоятельство, что у всех пациентов к окончанию вводного периода сохранялись признаки персистирующей, недостаточно контролируемой БА, в связи с чем имела необходимость увеличения объема базисной терапии. Соотношение суточных доз иКС во вводном и БЭЛД в лечебном периодах представлены в табл. 1. Как видно, стартовая суточная доза БЭЛД составила у 9 больных 500 мкг/с и у 17 — 1 000 мкг/с.

За время исследования предусматривались 5 визитов пациентов к врачу: в начале и конце вводного периода, через 1, 2 и 3 мес. лечения БЭЛД. На каждом визите оценивались частота дневных и ночных симптомов астмы, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) по данным дневников самонаблюдения, показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), уровень контроля БА. Частота дневных и ночных симптомов, потребность в КДБА рассчитывались как средние значения за день или за ночь в течение недели, предшествующей визиту. Уровень контроля БА определялся с помощью валидизированного русскоязычного вопросника АСТ (*Asthma Control Test*) [8, 9], результаты которого позволяют с использованием количественных параметров оценить течение БА: как полностью контролируемое (25 баллов), хорошо контролируемое

Таблица 1
Суточные дозы иКС во вводном и лечебном периодах

Вводный период; дозы иКС	Лечебный период; дозы БЭЛД
Беклометазон	
500 мкг/с (n = 6)	500 мкг/с (n = 6)
1 000 мкг/с (n = 11)	1 000 мкг/с (n = 11)
Флутиказон	
250 мкг/с (n = 3)	500 мкг/с (n = 3)
500 мкг/с (n = 6)	1 000 мкг/с (n = 6)

Таблица 2
Динамика клинико-функциональных показателей в процессе лечения БЭЛД ($M \pm m$)

Показатель	Вводный период (0)	Лечебный период			p_{0-1}	p_{0-2}	p_{0-3}	p_{1-2}	p_{2-3}
		1 мес.	2 мес.	3 мес.					
Частота дневных симптомов	1,95 ± 0,29	1,25 ± 0,20	0,84 ± 0,18	0,55 ± 0,14	= 0,05	< 0,01	< 0,001	= 0,12	= 0,19
Частота ночных симптомов	0,91 ± 0,26	0,53 ± 0,17	0,25 ± 0,12	0,16 ± 0,08	= 0,23	< 0,05	< 0,001	0,18	= 0,54
Потребность в КДБА	2,26 ± 0,35	1,48 ± 0,26	0,79 ± 0,17	0,58 ± 0,10	= 0,08	< 0,001	< 0,001	= 0,03	= 0,3
ОФВ ₁ , % _{долж.}	77,6 ± 1,2	84,1 ± 1,4	87,5 ± 1,3	90,6 ± 1,5	< 0,01	< 0,001	< 0,001	= 0,08	= 0,11
АСТ, баллы	15,0 ± 0,53	17,5 ± 0,55	19,1 ± 0,49	20,6 ± 0,43	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05

Примечание: КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты.

(20–24 балла) и недостаточно контролируемое (≥ 19 баллов). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий определяли доверительным интервалом более 95 %.

Результаты

Несмотря на получаемую базисную терапию иКС у всех больных в исходном состоянии (вводный период) имелись признаки недостаточно контролируемой БА (табл. 2). Частота дневных симптомов БА колебалась в пределах от 1 до 6 в день, составив в среднем $1,95 \pm 0,29$. Ежедневные ночные симптомы отметили 8 больных (30,8 %), у 11 пациентов (42,3 %) они встречались от 1 до 4 раз в неделю и только у 7 человек (26,9 %) ночные симптомы астмы отсутствовали. Персистирующему течению БА соответствовала и высокая потребность в КДБА, которая варьировала от 1 до 6 раз в сутки, составив в среднем $2,26 \pm 0,35$. У 18 больных (69,2 %) показатели ОФВ₁ были ниже 80 %_{долж.}, что свидетельствовало о сохраняющейся бронхиальной обструкции, несмотря на проводимую терапию. Низкий уровень контроля БА подтверждают и результаты АСТ, средние значения которого составили всего лишь $15,0 \pm 0,53$ баллов. При этом только у 2 пациентов (7,7 %) значения АСТ соответствовали нижней границе хорошего контроля (20 баллов), в остальных случаях они находились в диапазоне от 11 до 19 баллов.

Наблюдение за больными на 2-м этапе исследования (лечебный период) показало отчетливый положительный клинический эффект БЭЛД (табл. 2). Уже через 1 мес. от начала лечения отмечалось существенное снижение частоты симптомов БА и потребность в КДБА у большинства больных. В это же время увеличились показатели ОФВ₁ и АСТ. Так, если хороший контроль БА (20 баллов) во вводном периоде был отмечен только у 2 пациентов, то через 1 мес. лечения БЭЛД — у 8 человек. Вместе с тем у 3 больных сохранялась высокая частота дневных и ночных симптомов, не увеличился показатель АСТ, в связи с чем первоначальная доза БЭЛД была увеличена у них до 1 500 мкг/с.

Продолжающаяся терапия БЭЛД на протяжении 2-го и 3-го мес. лечебного периода сопровождалась

дальнейшим улучшением клинико-функционального статуса больных. У 9 пациентов (34,6 %) к окончанию исследования отсутствовали дневные симптомы и потребность в КДБА, у 15 больных (57,7 %) дневные симптомы регистрировались не чаще 1 раза в день и только в двух случаях (7,7 %) частота симптомов хотя и снизилась, однако оставалась в пределах 2–3 раз в день. Еще более выраженной была положительная динамика ночных симптомов, которые отсутствовали на протяжении последней недели исследования у большинства больных (76,9 %), и только у 6 пациентов (23,1 %) имели место от 1 (4 человека) до 2 (2 человека) раз в неделю. Спирографические показатели так же заметно улучшались на протяжении всего исследования, и к его окончанию ОФВ₁ достоверно увеличился по сравнению с исходными значениями в среднем на 13 %. При этом только у одного больного показатель ОФВ₁ был ниже 80 %_{долж.}

Улучшение клинико-функциональных параметров сопровождалось закономерным увеличением уровня контроля БА (рисунок). Так, если в исходном состоянии показателям хорошего контроля соответствовали только 2 больных (7,7 %), то через 3 мес. лечения БЭЛД хороший контроль (20–24 балла) зарегистрирован у большей части пациентов — 21 человека (80,8 %). При этом у остальных 5 больных значения АСТ приближались к показателям хорошо контролируемой астмы и составили 17–19 баллов, что значительно выше исходных показателей (11–13 баллов). Ни в одном случае полный контроль (25 баллов по шкале АСТ) достигнут не был.

Касаясь профиля безопасности БЭЛД, следует отметить, что за период трехмесячного лечения нами не зарегистрировано побочных эффектов препарата ни в одном случае.

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что у большинства пациентов, включенных в исследование, БА характеризовалась плохо контролируемым течением, обусловленным, прежде всего, недостаточными дозами иКС, что требовало их увеличения. С учетом требующегося увеличения объема базисной терапии перевод больных на БЭЛД в дозах 500–1 000 мкг/с сопровождался положительным клиническим эффектом в процессе трехмесячной терапии. Только

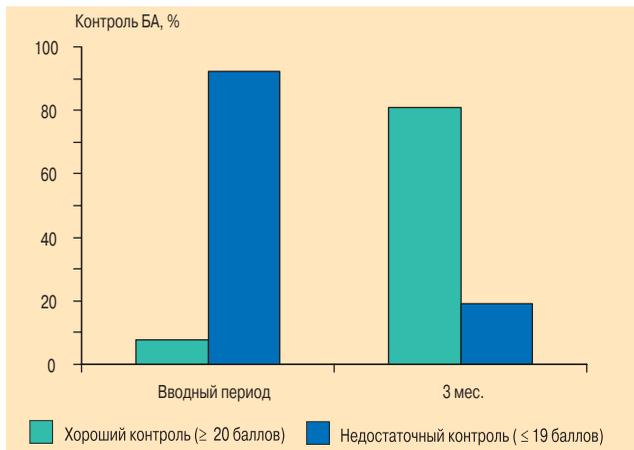


Рисунок. Уровень контроля БА во вводном периоде и через 3 мес. лечения БЭЛД

3 пациентам (11,5 %) через 1 мес. лечения пришлось увеличить стартовую дозу БЭЛД на 50 % вследствие недостаточной эффективности терапии. В целом же у большинства больных лечение БЭЛД сопровождалось отчетливым клиническим (уменьшением частоты дневных и ночных симптомов, потребности в КДБА) и функциональным эффектом — снижением бронхиальной обструкции, о чем свидетельствовало достоверное увеличение $ОФВ_1$ на протяжении всего лечебного периода.

Принципиально важным доказательством эффективности БЭЛД является достижение большинством больных уровня хорошо контролируемой БА (см. рисунок), определяемого по критериям АСТ — высокочувствительного и высокоспецифического инструмента. В ряде работ показано, что АСТ выявляет клинически значимые изменения уровня контроля БА, соответствующие оценкам, сделанным специалистами; динамика показателей АСТ соответствует клинически значимой динамике $ОФВ_1$; имеется тесная связь между показателями АСТ и бронхиальной гиперреактивности [10, 11]. Кроме того, следует отметить, что показатели АСТ могут рассматриваться в качестве критериев не только клинической, но и экономической эффективности лечения. Так, убедительно показано, что повышение контроля БА (≥ 20 баллов по шкале АСТ) ведет к снижению числа госпитализаций и незапланированного использования ресурсов здравоохранения [10]. Таким образом, в свете вышеизложенного БЭЛД может рассматриваться

как высокоэффективный препарат для лечения БА не только с клинико-функциональных, но и фармакоэкономических позиций.

Литература

1. Dahl R., Nielsen L.P Steroids: An overview. New drugs for asthma, allergy and COPD. *Progr. Respir. Res.* 2001; 31: 6–10.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. 2002.
3. British Thoracic Society (BTS). Asthma guidelines. *Thorax* 2003; suppl. 58: 1–93.
4. Емельянов А.В. Новые возможности лечения больных бронхиальной астмой: ультрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор бекламетазон дипропионат с системой Легкое Дыхание®. *Consilium Medicum* 2006; 3: 62–66.
5. Овчаренко С.И., Ищенко Э.Н., Акулова М.Н. Применение беклазона эко легкое дыхание в сравнении с аналогичным фреонсодержащим препаратом и фликсотидом у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Пульмонология* 2004; 3: 76–81.
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Пути оптимизации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии: субстанция, система доставки, пропеллент. *Consilium Medicum* 2003; 4: 192–197.
7. Белевский А.С., Авдеев С.Н., Ассадулина Р.Р. и др. Применение двух форм бесфреонового беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2005; 5: 80–86.
8. Белевский А.С. Тест контроля астмы — "новая игрушка" или важный инструмент? *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2005; 1: 33–34.
9. Белевский А.С. По следам публикации: валидизированный тест контроля бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2005; 2: 40–42.
10. Огородова Л.М., Федорова О.С. Европейские данные в поддержку использования теста по контролю над астмой АСТ: исследование AIRE. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2005; 4: 46–48.
11. Ivanov A.F., Chernyak B.A. Correlation between score of Asthma Control Test (ACT) and airway hyperresponsiveness in young adults with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): 122.

Поступила 07.11.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.248-085.234