КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-085.234

А.Г.Чучалин[1], А.С.Белевский[1], И.В.Смоленов[2], Б.А.Черняк[3], Я.Г.Алексеева[2], Н.А.Смирнов[2]

МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ?
(Результаты многоцентрового проспективного исследования эффективности беклометазона дипропионата и флутиказона пропионата/сальметерола у больных астмой)

[1] НИИ пульмонологии Минздрава РФ; [2] Лига содействия клиническим исследованиям и защиты прав участников фармацевтического рынка; [3] Иркутский институт усовершенствования врачей

CAN WE IMPROVE QUALITY OF LIFE IN ASTHMATIC PATIENTS?
(The results of a multi-center prospective trial of beclomethasone and fluticasone/salmeterol efficacy in asthmatic patients)

A.G.Chuchalin, A.S.Belevski, I.V.Smolenov, B.A.Chernyak, Ya.G.Alekseeva, N.A.Smirnov

Summary

The aim of this study was to assess an impact of different anti-inflammatory therapy modes on the quality of life in moderate to severe patients asthma and to choose the most optimal mode of the therapy.

A multi-center prospective comparative study of the therapy with fluticasone+salmeterol (Seretide Multidisk) and beclomethasone was conducted in patients with uncontrolled moderate to severe asthma. The study enrolled 130 patients with severe asthma and 241 patients with moderate persistent asthma. Seretide Multidisk was given to 82 severe asthma patients and 184 moderate asthma patients; beclomethasone was administered to 28 severe asthma patients and 57 those with moderate asthma.

Health-related quality of life was evaluated using the Russian versions of *MOS Shot-form 36-Item (MOS SF-36)* "Shot-form questionnaire of health status assessment" and the specific *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* "Health-related quality of life questionnaire in asthmatic children".

The adequate anti-inflammatory therapy in moderate to severe asthma patients provides decreasing in frequency and severity of asthma symptoms and improves patient's quality of life. The combined therapy (inhaled corticosteroids and long-acting β_2-agonists) resulted in the most significant improvement in clinical symptoms and general and specific life quality.

The long-term therapy of the asthma (during 12 weeks) makes the patients' quality of life close to the population norms. The degree of improvement correlates with asthma control level. The most significant approximation of the quality of life to the population norms was achieved using the combined therapy with the inhaled corticosteroid and the long acting β_2-agonist (Seretide Multidisk).

Резюме

Цель проведенного исследования — изучить влияние различных режимов противовоспалительной терапии на качество жизни (КЖ) больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) с целью оптимизации их лечения.

Проведено проспективное многоцентровое сравнительное исследование терапии флутиказоном пропионатом в сочетании с сальметеролом (в виде комбинированного препарата Серетид Мультидиск) и беклометазоном дипропионатом у больных с неконтролируемым течением среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы. В исследование были включены 130 больных с тяжелой БА и 241 со среднетяжелым течением заболевания. Серетид Мультидиск был назначен 82 пациентам с тяжелой БА и 184 — со среднетяжелой БА, беклометазона дипропионат (БДП) получали 28 больных с тяжелой и 57 — со среднетяжелой астмой.

Исследование КЖ проводилось с использованием русскоязычного аналога общего вопросника *MOS Shot-form 36-Item (MOS SF-36)* — "Краткого вопросника оценки статуса здоровья" и русскоязычной версии специфического вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* — "Вопросника качества жизни у больных с бронхиальной астмой".

Проведение адекватной противовоспалительной терапии при среднетяжелой/тяжелой БА приводит к уменьшению частоты и выраженности симптомов астмы и улучшению КЖ пациентов. Более выраженная

положительная динамика клинических параметров и показателей общего и специфического КЖ была достигнута при назначении комбинированной терапии ИГК с β_2-агонистами длительного действия.

Долговременная терапия БА (в течение 12 нед.) приближает показатели КЖ к среднепопуляционным значениям. Выраженность позитивной динамики согласуется со степенью достижения критериев контроля над астмой. Наиболее существенное приближение КЖ к среднепопуляционным значениям отмечается при назначении комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами и β_2-агонистами длительного действия (препарат Серетид Мультидиск).

Заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), которыми страдают более 200 млн человек во всем мире, представляют собой не только медицинскую, социально-экономическую, но и общегуманитарную проблему.

В течение последних лет значительный прогресс в изучении механизмов развития и новых подходов к фармакотерапии БА позволил достичь контроля над симптомами заболевания у значительного числа пациентов [1, 2, 3]. В то же время доказано, что способность препаратов устранять клинические симптомы заболевания не всегда приводит к улучшению самочувствия пациента и уровня ежедневного функционирования его организма [4, 5, 6, 7]. Это обусловлено тем, что любое хроническое заболевание, в т. ч. БА, даже в стадии компенсации, оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ) больного человека, вызывая у него тревогу, беспокойство, ограничение физической, социальной активности и трудовой деятельности [8, 9]. В результате, по данным некоторых исследований, примерно половина пациентов остаются неудовлетворенными качеством проводимого лечения [10, 11].

В связи с этим изучение КЖ больных БА на фоне проводимой терапии приобретает особое значение. Исследование КЖ астматиков позволяет определить компоненты, ассоциированные и не ассоциированные с заболеванием, а также влияние заболевания и его лечения на физическое, психологическое, эмоциональное состояние больного и его социальный статус [12]. Поскольку КЖ, так же как клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания, динамично изменяется во времени в зависимости от состояния больного, мониторинг КЖ можно использовать для интегральной оценки эффективности лечения [13, 14] и при необходимости проводить его коррекцию. Таким образом, исследование КЖ с оценкой влияния врачебных интервенций следует рассматривать как одно из приоритетных направлений современной пульмонологии.

Целью данного исследования было изучение влияния различных режимов противовоспалительной терапии на КЖ больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы.

Для достижения поставленной цели было проведено многоцентровое проспективное исследование влияния комбинированной терапии флутиказоном пропионатом и сальметеролом (препарат Серетид Мультидиск), по сравнению с монотерапией беклометазоном дипропионатом (БДП), на КЖ больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА (проект ИКАР — Исследование КАчества жизни в России).

Субъекты исследования и методы

Исследование проводилось в 22 регионах РФ: в Москве (координаторы исследования: проф. *Н.И.Ильина, А.Н.Цой, А.Л.Верткин, Н.И.Кокина, Ю.К.Дмитриев)*, Барнауле *(Т.И.Мартыненко)*, Волгограде *(И.В.Смоленов)*, Екатеринбурге *(И.В.Лещенко)*, Железногорске *(Т.В.Кондакова)*, Иркутске *(Б.А.Черняк)*, Казани *(Р.С.Фассахов)*, Краснодаре *(В.И.Гельвих)*, Красноярске *(И.В.Демко)*, Липецке *(Г.Г.Прозорова)*, Московской области *(Н.И.Косякова, Н.С.Татаурщикова)*, Мурманске *(А.А.Тарковская)*, Нижнем Новгороде *(И.С.Добротина)*, Новосибирске *(Л.П.Короленко)*, Ростове-на-Дону *(Е.Н.Гайдар, Л.Д.Евтеева, Л.И.Паничкина)*, Самаре *(А.В.Жестков)*, Санкт-Петербурге *(В.А. Игнатьев, В.И.Трофимов)*, Саратове *(Н.Г.Астафьева)*, *Смоленске (А.А.Пунин)*, Ставрополе *(С.Г.Кечеджиева)*, Томске *(Л.И.Волкова)*, Уфе *(Ш.З.Загидуллин)* и Ярославле *(Ш.Х.Палютин)*.

В исследование включались больные со среднетяжелым и тяжелым течением БА в возрасте от 18 до 74 лет включительно, которые обратились за медицинской помощью вследствие неэффективности ранее проводимой противовоспалительной терапии или отсутствия таковой. Наличие бронхиальной астмы у больного было подтверждено инструментально (снижение $ОФВ_1$ менее 80 % от долженствующего, подтвержденная обратимость бронхиальной обструкции — прирост $ОФВ_1$ более 12 % при проведении пробы с β-агонистом). Условием включения в исследование было наличие одного и более признаков неконтролируемого течения астмы (по критериям *E.Bateman* [15]):

- симптомы астмы более 2 дней в нед.;
- использование β-агонистов более 4 раз в нед.;
- ночные пробуждения из-за астмы за последний мес.;
- обострения астмы за последний мес.;
- неотложные обращения к врачу из-за астмы за последний мес..

В исследование не включались больные с острыми заболеваниями, обострением БА и/или обострением/декомпенсацией сопутствующего хронического заболевания на момент включения в исследование, а также лица, принимавшие психотропные препараты,

находившиеся на стационарном лечении или перенесшие оперативное вмешательство в течение последних 4 нед. Допускалось наличие сопутствующих хронических заболеваний вне обострения при условии, что они не требовали увеличения объема проводимой терапии в течение 4 нед., предшествовавших анкетированию.

После включения в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначенного режима противовоспалительной терапии: беклометазона дипропионат (БДП — по 500 мкг 2 раза в сутки через спейсер) или флутиказона пропионат/сальметерол (Серетид Мультидиск 250/50 — по 1 ингаляции 2 раза в день). Объем противовоспалительной терапии на протяжении всего исследования не изменялся. Длительность периода наблюдения составила 12 нед.

С целью получения однородных выборок пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой была произведена стратификация больных по следующим критериям: потребность в симптоматической бронхолитической терапии, частота ночных приступов астмы, показатели функции внешнего дыхания. Стратифицирующими признаками среднетяжелой астмы являлись: наличие среднетяжелой астмы, с точки зрения исследователя; потребность в бронхолитических препаратах — 1 ингаляция и более в сутки; частота ночных пробуждений — 1 эпизод и более в неделю; $ОФВ_1$ — более 60 % от долженствующих значений. К тяжелой астме были отнесены пациенты с тяжелым, по мнению исследователя, течением заболевания при соблюдении следующих условий: потребность в бронхолитиках — 1 ингаляция и более в сутки, частота ночных пробуждений — 1 эпизод и более в неделю и $ОФВ_1$ — 80 % и более от нормы.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование "ИКАР"

Параметр	Серетид 50/250	БДП 500
Число больных	286	85
Возраст, лет	43,62	46,13
Пол	115 м./ 171 ж.	32 м. / 53 ж.
Длительность заболевания, лет	11,67	11,2
Тяжесть астмы	184 ср. / 102 тяж.	57 ср. / 28 тяж.
Потребность в бронхолитиках, инг./сут.	3,38	3,43
Частота ночных приступов, раз в нед.	3,46	3,35
$ОФВ_1$, %	71,48	74,27
СЛБ, %	23,57	24,13

Сравниваемые группы были сопоставимы по половозрастной структуре, тяжести заболевания, потребности в бронхолитической терапии, частоте ночных приступов, значениям $ОФВ_1$ и среднесуточной лабильности бронхов (СЛБ) (табл. 1).

Для оценки КЖ использовались общий "Краткий вопросник оценки статуса здоровья", являющийся официальным русскоязычным аналогом инструмента *MOS Shot-form 36-Item (MOS SF-36)* [16], и специфический "Вопросник качества жизни у больных с бронхиальной астмой" — русифицированный аналог вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* [17], прошедший адаптацию и клинические испытания в России.

КЖ исследовалось методом самоанкетирования исходно, через 4 и 12 нед. после начала терапии, для изучения динамики специфического КЖ проводились 2 дополнительных анкетирования — через 2 и 8 нед.

На основании данных, полученных при использовании вопросника *MOS SF-36,* проводился расчет 5 показателей, характеризующих физический статус респондента (физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее здоровье, жизнеспособность) и 5 параметров, отражающих его психосоциальный статус (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, социальная активность, психическое здоровье, общее здоровье и жизнеспособность). Таким образом, показатели общего здоровья и жизнеспособность характеризуют как физический, так и психический статус человека. Параметры общего КЖ оценивались по 100-балльной шкале следующим образом: чем выше значения показателя, тем лучше качество жизни пациента.

На основании данных, полученных при анкетировании пациентов с помощью специфического вопросника КЖ, проводился расчет 5 параметров качества жизни, ассоциированных с астмой: ограничение активности, симптомы, эмоциональная сфера, окружающая среда и общее КЖ. Последний показатель является интегративным. Значения показателей специфического КЖ оценивались по 7-балльной шкале. При этом максимальная оценка (7 баллов) свидетельствовала о полном отсутствии влияния астмы на данный параметр КЖ. Увеличение показателя на 0,5 балла стало клинически значимым.

Статистическая обработка проводилась с использованием статистического пакета *SPSS for Windows v.* 11.5 *(SPSS Inc.,* 1989–2002). Значимые изменения в показателях качества жизни в зависимости от тяжести астмы оценивались с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В соответствии с критериями отбора в исследование был включен 371 больной БА (147 мужчин и

224 женщины). Из них у 130 человек заболевание протекало в тяжелой форме, у 241 пациента отмечалось среднетяжелое течение астмы. Серетид Мультидиск принимали 286 человек (184 — со среднетяжелой и 102 — с тяжелой астмой), беклометазона дипропионат (БДП) — 85 пациентов (57 — со среднетяжелой и 28 — с тяжелой астмой).

Тяжелая астма

На момент включения в исследование все пациенты с тяжелой астмой имели сходную потребность в короткодействующих бронхолитиках (4,19 ± 0,19 и 4,15 ± 0,32 ингаляций в сутки в группах Серетида Мультидиска и БДП соответственно). Ночные пробуждения из-за астмы беспокоили больных более 4 раз в неделю (4,28 ± 0,24 и 4,25 ± 0,46 эпизода соответственно). СЛБ в обеих изучаемых группах превышала 20 % (24,93 ± 1,24 % и 27,14 ± 2,94 %), а показатель $ОФВ_1$ был менее 70 % от долженствующего (65,82 ± 1,2 % и 69,45 ± 2,61 % соответственно) без статистически значимых различий между изучаемыми группами.

При исследовании КЖ у больных с тяжелым течением БА было выявлено достоверное и значительное снижение всех показателей, характеризующих физический и психосоциальный статус, по сравнению со среднепопуляционными значениями. Наиболее негативное влияние заболевание оказывало на показатели физического здоровья (исключение — показатель "боль"). При этом с возрастом толерантность к физическим нагрузкам прогрессивно снижалась. Показатели, отражающие психоэмоциональное состояние и социальный статус респондентов, изменялись менее существенно, по сравнению с популяцией в целом, и мало зависели от возраста.

При анализе эффективности проводимой терапии уже через 2 нед. лечения в обеих группах было выявлено почти двухкратное снижение потребности в приеме β-агонистов и частоте ночных приступов. Начиная с 8-й нед. лечения потребность в бронхолитиках и частота ночных приступов в группе Серетида Мультидиска была достоверно ниже по отношению к группе БДП ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Продолжение противовоспалительной терапии до 12 нед. сопровождалось дальнейшим снижением выраженности показателей тяжести заболевания. Однако в группе больных, получавших Серетид Мультидиск, уменьшение потребности в бронхолитиках и частоты ночных пробуждений из-за астмы было более значимым, по сравнению с пациентами, получавшими БДП ($p < 0,001$). Так через 3 мес. после начала лечения Серетидом Мультидиском пациенты практически не испытывали необходимости в дополнительном использовании β-агонистов (0,72 ± 0,13), а частота ночных пробуждений из-за астмы была реже 1 раза в нед. (0,45 ± 0,12). В то же время практически все пациенты, получавшие БДП, нуждались в дополнительной симптоматической терапии хотя бы 1 раз в сутки (1,82 ± 0,36) и отмечали ночные пробуждения более 4 раз в мес. (1,19 ± 0,27 в нед.).

Уменьшение выраженности клинических симптомов астмы сопровождалось положительной динамикой показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$ и СЛБ). Однако в течение всего периода наблюдения показатели $ОФВ_1$ не зависели от назначенного фармакотерапевтического режима. К 12-й нед. лечения в группах больных, получавших Серетид Мультидиск и БДП, $ОФВ_1$ достиг 82,1 % ± 1,66 и 81,04 % ± 2,05 соответственно, без статистически значимых различий между группами.

Более значимые различия между сравниваемыми группами были выявлены при оценке СЛБ. Так, к 8-й нед. исследования СЛБ у пациентов, принимавших Серетид Мультидиск, была ниже, чем в группе БДП (12,7 ± 0,69 % и 15,52 ± 1,18 % соответственно), и продолжала уменьшаться в течение всего периода наблюдения, достигнув к 12-й нед. 11,28 ± 0,69 % и 13,87 ± 1,12 % соответственно.

В качестве одной из основных целей терапии бронхиальной астмы рассматривается достижение контроля над заболеванием. В соответствии с критериями включения исходно все пациенты имели неконтролируемое течение заболевания (рис. 1), но уже через 2 нед. лечения при тяжелом течении астмы состояние 18,62 % больных, принимавших Серетид Мультидиск, и 17,86 % больных, принимавших БДП, соответствовало критериям хорошо контролируемой астмы. В дальнейшем количество больных, достигших контроля над заболеванием, продолжало прогрессивно, но неравномерно увеличиваться в обеих группах. К 8-й нед. лечения достигли контроля над симптомами астмы около половины больных, получавших терапию Серетидом Мультидиском, а к концу 3-го мес. — 67,65 % пациентов. При этом в группе БДП через 8 нед. терапии состояние лишь 28,57 % больных соответствовало всем критериям хорошо контролируемой астмы. Данный показатель не изменялся до завершения исследования.

Таким образом, назначение комбинированной противовоспалительной терапии способствует более быстрому достижению контроля над симптомами

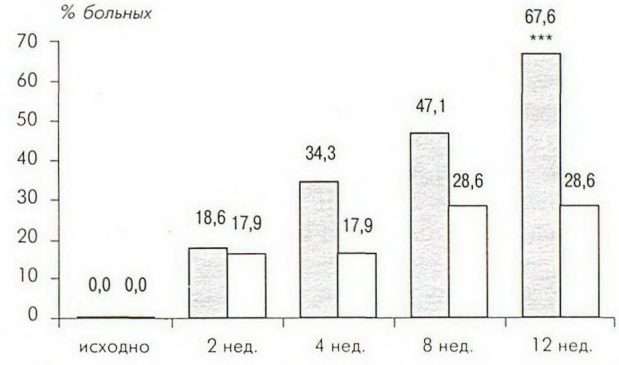

Рис. 1. Достижение контроля над астмой (тяжелая астма)

*** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

заболевания у большего числа пациентов с тяжелой БА, по сравнению с применением ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГК) в режиме монотерапии. При этом обращает на себя внимание то, что по мере увеличения продолжительности лечения клиническая эффективность комбинированной терапии возрастает, хотя и не столь быстро, как в начале лечения. И напротив, начиная с 8-й нед. лечения БДП динамика большинства показателей, характеризующих степень достижения контроля над астмой, не претерпевает существенных изменений.

При изучении КЖ с помощью "Вопросника оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой" *(AQLQ)* уже через 2 нед. после начала лечения было выявлено клинически значимое (более 0,5 балла) улучшение всех ее показателей вне зависимости от проводимой терапии. При этом положительная динамика специфического качества при тяжелом течении астмы в значительной степени определялась улучшением клинических параметров и достижением контроля над симптомами заболевания. Однако у пациентов, получавших комбинированную терапию ИГК и пролонгированными β-агонистами, через 8 и 12 нед. лечения отмечалось более существенное и статистически значимое улучшение переносимости физических нагрузок (показатель "ограничение активности"), уменьшение степени выраженности симптомов астмы (показатель "симптомы") и их влияния на психоэмоциональный статус пациента (показатель "эмоциональная сфера"), повышение толерантности к факторам окружающей среды, таким как поллютанты, табачный дым, резкие запахи и другим (показатель "окружающая среда"), и возрастание интегрального показателя "общее КЖ", по сравнению с лечением только ИГК ($p < 0,05$, рис. 2).

Показатели общего КЖ, полученные при помощи "Краткого вопросника оценки статуса здоровья" (MOS SF-36), характеризуют физический и психосоциальный статус респондента. Несмотря на положительную динамику клинических симптомов и параметров специфического КЖ на фоне терапии тяжелой астмы, в течение первых 4 нед. лечения большинство показателей общего КЖ изменялись не так стремительно (рис. 3, 4). Этот факт можно объяснить меньшей чувствительностью инструмента оценки общего КЖ для выявления изменений в состоянии пациента, обусловленных конкретным заболеванием за короткий промежуток времени, чем специфических вопросников. Особенно медленно на фоне лечения изменялись показатели, обусловленные тяжестью симптомов заболевания и отражающие состояние физического здоровья пациента (физическая активность, общее здоровье, жизнеспособность), а также тесно связанный с ними показатель социальной активности. Вместе с тем параметры, характеризующие психоэмоциональное состояние пациентов с астмой, а именно роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и психическое здоровье, уже к концу 4-й нед. в обеих группах приблизились к среднепопуляционным значениям. Данная тенденция может быть обусловлена позитивным влиянием "любящей помощи" на КЖ больного с астмой, так как сам факт включения в исследование, контроль комплаентности, повышенное внимание и психологическая поддержка со стороны врача, а также ожидание улучшения на фоне назначенного лечения формируют у пациента положительные эмоции и могут способствовать улучшению КЖ (так называемые плацебо-индуцированные эффекты). Важно отметить, что динамика большинства показателей КЖ (исключение — показатель "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности") на этом этапе исследования значимо не зависела от фармакотерапевтического режима, хотя и была несколько более существенной в группе Серетида Мультидиска.

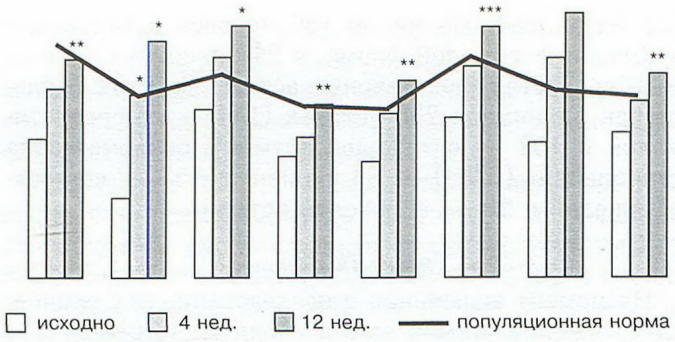

Рис. 3. Динамика общего качества жизни *(MOS SF-36)* на фоне терапии Серетидом (тяжелая астма)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

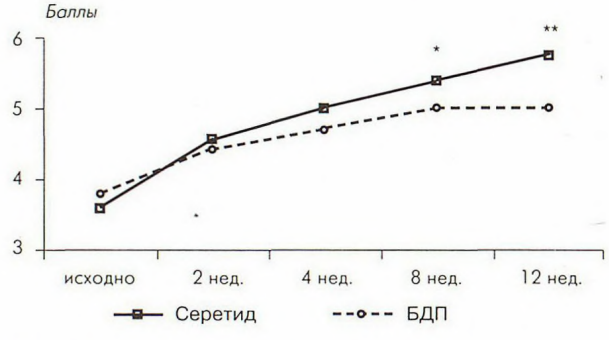

Рис. 2. *AQLQ:* общее качество жизни (тяжелая астма)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по отношению к группе БДП

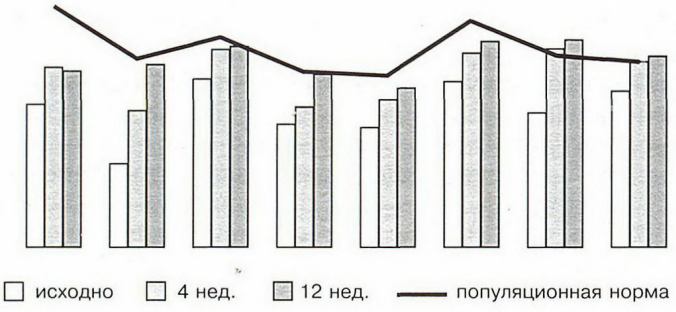

Рис. 4. Динамика общего качества жизни *(MOS SF-36)* на фоне терапии БДП (тяжелая астма)

Однако к концу 3-го мес. лечения различия между группами пациентов, получавших Серетид Мультидиск и БДП, по большинству показателей КЖ (исключение — психическое здоровье) были значительными ($p < 0,05$). При этом показатели физического и психосоциального статуса больных с тяжелой астмой, принимавших Серетид Мультидиск, достигли среднепопуляционных значений или приблизились к ним. Более низкие значения показателя "физическая активность", характеризующего толерантность к физическим нагрузкам, могут быть обусловлены выраженностью дыхательной недостаточности и хронической недостаточности кровообращения, особенно в более старших возрастных группах, а также боязнью пациента выполнять определенные виды физических нагрузок из-за предшествующего негативного опыта (например, развитие приступа астмы на фоне физического усилия).

В группе больных, принимавших БДП, к концу исследования лишь 4 показателя КЖ достигли среднепопуляционных значений (роль физических, эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, боль и психическое здоровье), а 2 из них (жизнеспособность и социальная активность) приблизились к таковым. Низкий уровень физической активности и общего здоровья на 3-м мес. лечения БДП согласуется с выраженностью симптомов астмы и степенью достижения контроля над заболеванием. Иными словами, при тяжелом течении астмы динамика клинических признаков на фоне монотерапии ИГК, а следовательно, и эффективность проводимого лечения, с точки зрения пациента, недостаточны, чтобы кардинальным образом изменить представление об уровне своего здоровья и тяжести заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ИГК и длительно действующими β-агонистами, по сравнению с монотерапией ИГК, у больных с тяжелым течением БА быстрее и эффективнее подавляет симптомы заболевания, улучшает показатели функции внешнего дыхания и позитивнее влияет на динамику показателей общего и специфического КЖ, повышая адаптацию пациента к заболеванию и в обществе в целом.

Среднетяжелая астма

При среднетяжелом течении астмы исходная потребность в короткодействующих бронхолитиках составила 3 ингаляции в сутки (2,93 ± 0,11 — в группе, получающей Серетид Мультидиск, и 3,08 ± 0,18 — в группе, получающей БДП, $p > 0,05$), частота ночных пробуждений из-за астмы — до 3 раз в неделю (2,97 ± 0,16 и 2,89 ± 0,24 соответственно, $p > 0,05$). Показатели функции внешнего дыхания у больных, получавших Серетид Мультидиск и БДП, также были сопоставимы ($p > 0,05$). Так, СЛБ при обоих режимах терапии составила 22,8 % ± 0,70 и 23,04 % ± 1,25 % соответственно. Исходный уровень $ОФВ_1$ был несколько ниже 80 % (74,4 % ± 0,83 — в группе, получающей Серетид Мультидиск, и 76,6 % ± 1,09 — в группе, получающей БДП, $p > 0,05$). Таким образом, статистически значимых различий в выраженности основных клинических показателей тяжести заболевания выявлено не было.

Исследование общего КЖ показало, что при среднетяжелом течении астмы в большей степени были нарушены параметры, характеризующие физический статус респондентов (физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности). При этом снижение показателей физического здоровья у лиц трудоспособного возраста неизбежно приводило к изменению в социальной сфере (снижение показателя "социальная активность") и сопровождалось снижением оценки уровня собственного здоровья и жизненного тонуса. Напротив, у пациентов старших возрастных групп (после 55 лет) показатели КЖ, характеризующие физический статус, в т. ч. оценка жизнеспособности и общего здоровья, приближались к среднепопуляционным значениям.

Вместе с тем показатели, отражающие психосоциальный статус, у пациентов со среднетяжелой астмой несущественно отличались от среднепопуляционных значений и практически не зависели от возраста, хотя и были несколько ниже у молодых (до 44 лет) респондентов.

На фоне противовоспалительной терапии Серетидом Мультидиском и БДП уже через 2 нед. от начала лечения в обеих группах отмечалось значительное (в 2–3 раза) снижение потребности в короткодействующих β-агонистах, более выраженное в группе, принимавшей Серетид Мультидиск (0,94 ± 0,09 ингаляций в сутки), чем в группе, принимавшей БДП (1,63 ± 0,17, $p < 0,01$), а также сокращение частоты ночных приступов (1,09 ± 0,13 и 1,19 ± 0,13 эпизода в неделю соответственно). В течение последующих 10 нед. наблюдения выраженность клинических симптомов астмы продолжала прогрессивно уменьшаться, и к концу 3-го мес. лечения частота ночных пробуждений при использовании обоих фармакотерапевтических режимов не превышала 2 раз в месяц. При этом пациенты, получавшие Серетид Мультидиск, практически не нуждались в дополнительном применении бронхолитических препаратов (0,18 ± 0,04 ингаляции в сутки), а в группе БДП потребность в β-агонистах была менее 1 раза в сутки (0,65 ± 0,13 ингаляции в сутки, $p < 0,001$).

Аналогичным образом изменялись и показатели функции внешнего дыхания. При этом динамика $ОФВ_1$ начиная с 8-й нед. была более выраженной и значимой в группе комбинированной терапии, чем при лечении БДП (88,55 % ± 0,97 и 83,47 % ± 1,28 соответственно, $p < 0,01$). Через 3 мес. применения Серетида Мультидиска $ОФВ_1$ достиг нормальных значений (90,5 %), а при монотерапии ИГК — 84,8 % ($p < 0,01$). Динамика СЛБ не зависела от выбранного фармакотерапевтического режима и к 3-му мес. не превышала 10 %.

В результате проведенного лечения более 60 % больных в группе, принимавшей Серетид Мультидиск,

и 38 % больных в группе, принимавшей БДП, через 1 мес. после начала исследования достигли критериев хорошо контролируемой астмы. Данные различия между группами оказались существенными и статистически значимыми ($p < 0,01$, рис. 5). Через 2 мес. большинство больных, принимавших Серетид Мультидиск (81 %), и около половины лечившихся БДП (57,9 %) имели контролируемое течение заболевания ($p < 0,001$). К моменту окончания исследования контроль над симптомами астмы был достигнут у 87 % больных, получавших комбинированную терапию. Динамика данного показателя в группе БДП, по сравнению с предыдущим этапом исследования, была незначительной (61,4 %, $p < 0,001$).

Таким образом, комбинированная терапия ИГК и β-агонистами, независимо от тяжести течения заболевания, позволяет достичь контроля над астмой быстрее, нежели монотерапия ИГК. При этом темпы достижения контроля над симптомами заболевания снижаются с течением времени в обеих группах, но более существенно — при лечении БДП.

Оценка специфического КЖ, проведенная с помощью "Вопросника оценки качества жизни больных бронхиальной астмой", показала, что на фоне противовоспалительной терапии положительная клиническая динамика сопровождалась быстрым и клинически значимым улучшением всех показателей КЖ уже через 2 нед. после начала лечения, более выраженным в группе, принимавшей Серетид Мультидиск ($p < 0,05$). Данная тенденция сохранялась в течение всего последующего периода наблюдения. К концу 3-го мес. на фоне применения комбинированной терапии ИГК и пролонгированными β-агонистами влияние астмы на все параметры специфического КЖ было минимальным (от 6,20 ± 0,05 до 6,46 ± 0,06 балла) и, по сравнению с терапией БДП, более клинически и статистически значимым (> 0,5 балла, $p < 0,001$, рис. 6).

Все параметры общего КЖ у больных со среднетяжелой астмой на фоне проводимого лечения претерпевали быстрые изменения. Уже через 4 нед. после начала исследования в группе больных, получавших

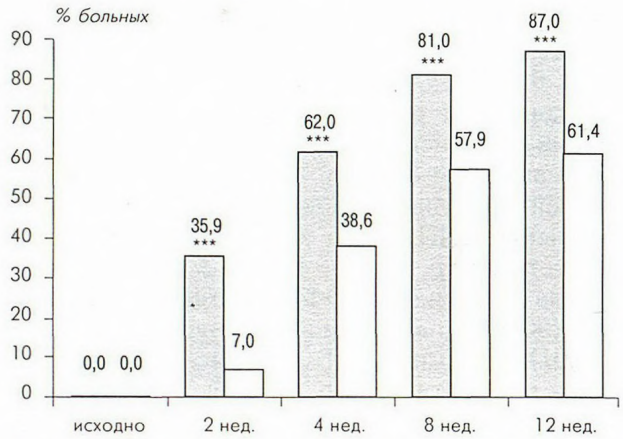

Рис. 5. Достижение контроля над астмой (среднетяжелая астма)

** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношении к группе БДП

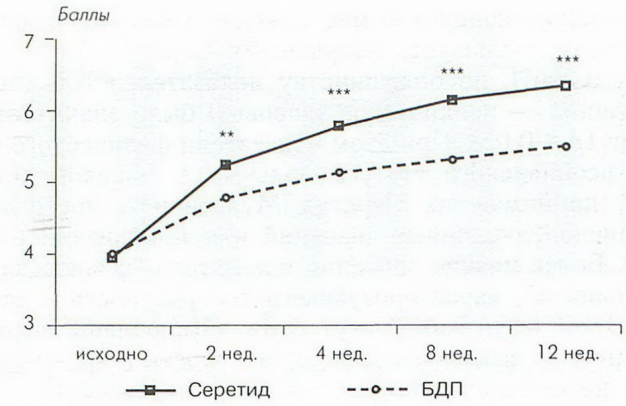

Рис. 6. AQLQ: общее качество жизни (среднетяжелая астма)

** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношении к группе БДП

Серетид Мультидиск, 7 из 8 показателей общего КЖ (исключение — общая оценка здоровья) достигли среднепопуляционных значений (рис. 7). При этом значения 6 из них (боль, роль физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, жизнеспособность, социальная активность, психическое здоровье) превысили таковые в популяции в целом, что свидетельствует о высокой адаптации пациентов к болезни и в рамках общества. Терапия БДП в меньшей степени влияла на динамику общего КЖ ($p < 0,05$, рис. 8). К концу 1-го мес. лечения лишь 4 показателя достигли среднепопуляционных значений (боль/дискомфорт, роль физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, социальная активность).

Продолжение терапии, независимо от режима, сопровождалось дальнейшим ростом показателей общего КЖ. К моменту завершения исследования пациенты, принимавшие Серетид Мультидиск, по всем параметрам оценивали свое КЖ выше, чем в среднем в популяции. В то же время, оценка КЖ на фоне монотерапии ИГК была достоверно ниже ($p < 0,05$), хотя и достигла по 6 показателям среднепопуляционных значений. Сохраняющаяся низкая оценка пациентами своих физических возможностей и, как следствие, своего здоровья в целом свидетельствует о

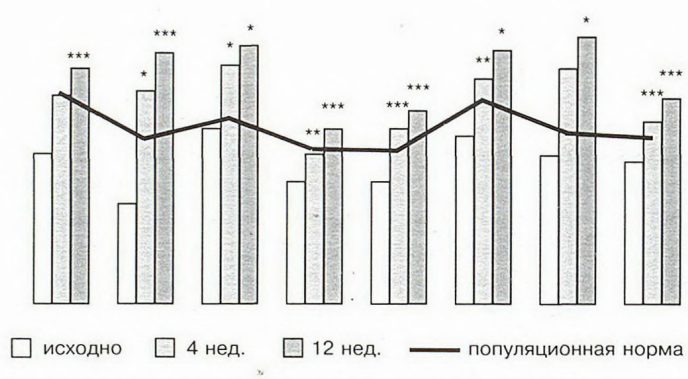

Рис. 7. Динамика общего качества жизни *(MOS SF-36)* на фоне терапии Серетидом (среднетяжелая астма)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

СЕРЕВЕНТ™

- Надежный контроль над симптомами бронхиальной астмы в течение 12 часов
- Высокая селективность, гарантирующая безопасность
- Возможность снижения дозы ингаляционных кортикостероидов при совместном применении
- Единственный бронходилататор, улучшающий качество сна у больных с бронхиальной астмой
- Удобство для пациента: одно - или двухкратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный эффект 12 *в течение* часов

Дозированный ингалятор, 25 мкг сальметерола в одной ингаляционной дозе, 60 доз в одном ингаляторе.

СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафоат)
Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. **Регистрационный номер:** П № 012553/01-2000 от 28.12. 2000.
Фармакологические свойства. Сальметерол является селективным агонистом β_2-адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата.** Взрослые: Серевент показан: –для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); –для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. Дети в возрасте 4 лет и старше: для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы.** Взрослые: *Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ.* По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза : по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Дети в возрасте 4 лет и старше: По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.
Дополнительную информацию вы можете получить из листка-вкладыша к препарату или обратиться в представительство компании **Глаксо Смит Кляйн**.

gsk GlaxoSmithKline

ГлаксоСмитКляйн
Фармасьютикалз
Представительство в России:
Россия, 117418 Москва,
Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: +7 (095) 777-8900

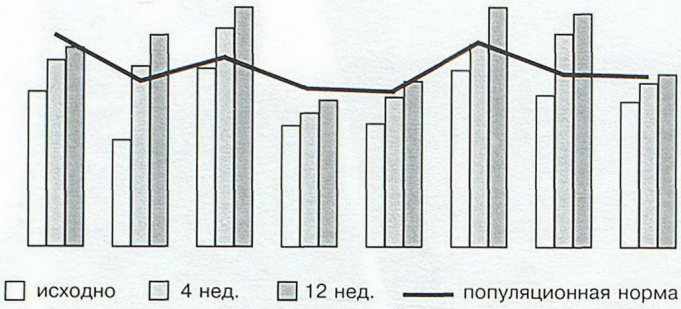

Рис. 8. Динамика общего качества жизни *(MOS SF-36)* на фоне терапии БДП (среднетяжелая астма)

недостаточном контроле над астмой при лечении БДП у значительного числа больных.

Таким образом, отсутствие контроля над заболеванием при среднетяжелом течении астмы сопровождалось значимыми ограничениями физической и социальной активности, а также ухудшением психоэмоционального состояния пациента, что негативно отражалось на общей оценке здоровья. При этом адекватно назначенное лечение приводило к быстрому восстановлению практически всех параметров как общего, так и специфического КЖ, что свидетельствует о высокой эффективности существующих фармакотерапевтических подходов к лечению среднетяжелой астмы, в т. ч. с точки зрения самих пациентов. При этом более быстрая и выраженная положительная динамика отмечается при назначении комбинированной терапии ИГК с β-агонистами длительного действия (препарат Серетид Мультидиск).

Современные подходы к фармакотерапии среднетяжелой астмы позволяют не только достичь контроля над заболеванием у значительного числа пациентов, но и улучшить их КЖ. При этом динамика как клинических показателей, так и параметров КЖ на фоне проводимой терапии свидетельствует в пользу комбинированной терапии ИГК и пролонгированными β-агонистами. При тяжелом течении астмы недостаточная терапия (в данном случае монотерапия ИГК) может существенно увеличить сроки достижения контроля над астмой, а также привести к формированию эмоциональных нарушений (тревога, депрессия). Это обстоятельство может повлиять как на оценку КЖ пациентов, так и на их удовлетворенность проводимым лечением.

Наиболее чувствительным инструментом для оценки эффективности проводимой терапии у больных с астмой является специфический "Вопросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой" *(AQLQ)*. Благодаря удобству и быстроте заполнения этого вопросника, сравнительной простоте интерпретации полученных результатов его использование может быть рекомендовано в реальной клинической практике для специалистов, занимающихся лечением астмы, в качестве дополнительного надежного инструмента для оценки эффективности противовоспалительной терапии и мониторинга состояния пациентов с БА.

Общие инструменты оценки КЖ более громоздки и трудоемки как на этапе сбора, так и на этапе обработки информации. Однако их использование в комбинации со специфическими инструментами позволяет оптимально решить вопрос отношения специфичности и чувствительности изменений КЖ на фоне проводимой терапии. Учитывая, что улучшение КЖ в настоящее время рассматривается в качестве одной из конечных точек эффективности проводимой терапии и реабилитационных программ, общие вопросники *(MOS SF-36)* могут использоваться для мониторинга КЖ пациента с точки зрения достижения среднепопуляционных значений на фоне проводимого лечения или реабилитационных программ.

Выводы

1. Противовоспалительная терапия флутиказоном пропионатом/сальметеролом (Серетид Мультидиск) и БДП оказывает позитивное влияние на клинические проявления БА, общее и специфическое КЖ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.
2. Назначение флутиказона пропионата/сальметерола, по сравнению с монотерапией БДП, более эффективно, с точки зрения достижения контроля над астмой повышения КЖ.
3. Долговременная противовоспалительная терапия БА приводит к улучшению КЖ пациентов, приближая его к среднепопуляционным значениям.
4. Нормализацию показателей КЖ можно использовать как конечную точку и критерий эффективности терапии среднетяжелой и тяжелой астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сенкевич Н.Ю.* В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких М.: Бином; 1998. 171–191.
2. *Pederson S., O'Byrne P.M.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997; 52 (suppl. 39): 1–34.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert panel report. 2002.
4. *Marquis P., Trudeau E.* Quality of life and patient satisfaction: two important aspects in asthma therapy. Curr. Opin. Pulm. Med. 2001; 7 (suppl. 1): S18–S20.
5. *Katz P.P., Yelin E.H., Eisner M.D., Blanc P.D.* Perceived control of asthma and quality of life among adults with asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89 (3): 251–258.
6. *Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. et al.* Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1647–1652.
7. *Goldney R.D., Ruffin R., Fisher L.J., Wilson D.H.* Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. Med. J. Aust. 2003; 178 (9): 437–441.
8. *Wiklund I., Dimenas E., Wahl M.* Factors of importance when evaluating quality of life in clinical trials. Control. Clin. Trials 1990; 11: 169–179.
9. *Mancuso C.A., Peterson M.G., Charlson M.E.* Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. J. Gen. Intern. Med. 2000; 15 (5): 301–310.
10. International Launch symposium "Simplifying asthma treatment". Berlin; 1999.

11. *Marquis P., Trudeau E.* Quality of life and patient satisfaction: two important aspects in asthma therapy. Curr. Opin. Pulm. Med. 2001; 7 (suppl. 1): S18–S20.
12. What is quality of life? — 2000. — Vol. 1, № 9. — P.1–6. (www.evidence-based-medicine.co.uk)
13. *Емельянов А.В., Зинакова М.К., Краснощекова О.И.* Качество жизни и показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 2001; 12: 63–65.
14. The WHOQOL group. Wld Hlth Forum 1996; 17: 354–356.
15. *Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L.* Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur. Respir. J. 2001; 17 (4): 589–595.
16. *Ware J.E. et al.* SF-36 health survey: Manual and interpretation guide. (Second printing). Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
17. *Juniper E.F.* Quality-of-life considerations in the treatment of asthma. PharmacoEconomics. 1995; 8 (2): 123–138.

Поступила 02.02.04

© ЦОЙ А.Н., АРХИПОВ В.В., 2004

УДК 616.248–085.234

А.Н.Цой, В.В.Архипов

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР (в суточных дозах 320/9 и 640/18 мкг)

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TREATMENT OF ASTHMA PATIENTS WITH SYMBICORT TURBUHALER

A.N.Tsoy, V.V.Arkhipov

Summary

Symbicort Turbuhaler is a combined drug containing of inhaled glucocorticoid (IGC) and long-term acting β_2-agonist (LABA). The aim of this study was pharmacoeconomic evaluation of outpatient administration of Symbicort Turbuhaler in children and adults with BA compared with routine treatment.

The study involved 287 BA patients (66 adolescents and 221 adults) aged 10 to 70 yrs, having BA symptoms not less once a week and peak expiratory flow rate less than 50 % of predicted values just before the study. The researchers questioned the patients and registered their drug consumption for the previous month effecting the airways. Then the patients were given Symbicort Turbuhaler 320/9 mcg daily in mild BA and 640/18 mcg daily in moderate to severe BA. Salbutamol was also used to solve the BA symptoms. The patients kept taking other basic antiasthmatic drugs if needed (cromones, antileukotrienes, long-acting theophyllines). To assess the treatment efficacy we chose BA control degree scored according to ACQ questionnaire as the main parameter. To assess the economic efficiency we calculated the cost-effectiveness for the drug consumption before and after the study. The administration of Symbicort Turbuhaler was clinically and economically approved in patients needed high doses of fluticazone (more than 500 mcg daily) and economically justified in children and adolescents provided with its additional advantages (better complains, simple inhalation maneuver, adaptable dosing, etc.).

Резюме

Симбикорт Турбухалер является комбинированным препаратом, содержащим ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и β_2-агонисты длительного действия (БАДД). Целью настоящего исследования является фармакоэкономическая оценка использования Симбикорта в амбулаторной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей и взрослых, по сравнению с рутинной терапией БА.

В исследование были включены 287 больных БА (66 подростков и 221 взрослый) в возрасте от 10 до 70 лет, которые имели симптомы БА не реже 1 раза в нед. и величину пиковой скорости выдоха (ПСВ) на момент включения в исследования менее 50 % от должного показателя. Исследователи на основании расспроса больных заносили в регистрационную карту данные обо всех лекарственных средствах (ЛС), влияющих на функцию органов дыхания, которые больные принимали в течение предшествующего месяца. В последующем больным был назначен Симбикорт в суточной дозе 320/9 мкг при легкой персистирующей БА или 640/18 мкг при среднетяжелом и тяжелом течении БА и Сальбутамол для купирования симптомов БА. При необходимости больные продолжали прием других базисных препаратов (кромоны, антагонисты лейкотриенов, пролонгированные теофиллины). Для