

2. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. Л.; 1991. 116–120.
3. Кошля В.И. Состояние церебральной гемодинамики у больных хроническими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Клин. мед. 1992; 6: 23–25.
4. Мухарлямов Н.И. Системная артериальная гипертония и заболевания легких. Тер. арх. 1983; 1: 54–56.
5. Павлищук С.А., Кокарев Ю.С. Изменения центральной гемодинамики на ранних этапах формирования легочного сердца. Кардиология 1987; 12: 48–51.
6. Павлищук С.А., Трусов Ю.М. Патология системы внешнего дыхания по данным скрининга и общие факторы риска неинфекционных заболеваний. Тер. арх. 1988; 1: 51–53.
7. Павлищук С.А., Кокарев Ю.С., Лушпай Т.Ю. Насосная функция левого желудочка у больных с обструктивными заболеваниями легких. Кардиология 1990; 9: 64–67.
8. Солдатченко С.С. О патогенезе и коррекции некоторых гемодинамических сдвигов при бронхообструктивном синдроме. Врач. дело 1982; 5: 75–78.
9. Cutaia M., Ronds S. Hypoxicpulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructivepulmonary disease. Chest 1990; 77 (3): 706–718.
10. Overlack A. Hypertonie und Atemwegserkrankungen. Munch. Med. Wschr. 1989; 131 (46): 864–865.
11. Rauscher H., Popp W., Volmann A. et al. Obstructive Schalaapnoe — ein Risicofactor fur arterielle Hypertonie. Wien. Klin. Wschr. 1989; 101 (6): 200–203.

Поступила 05.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.246–085

Л.М.Огородова¹, О.С.Кобякова¹, Ф.И.Петровский¹, У.В.Иванова¹, Ф.М.Ханова²,
И.А.Деев¹, Н.П.Краюшкина¹, Ю.А.Петровская¹, Т.В.Сметаненко¹, Л.Ю.Реутова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск;

² ГНЦ РФ Институт иммунологии Минздрава России, Москва

EFFICACY AND SAFETY OF DIFFERENT COMBINED THERAPEUTIC MODES IN PATIENTS WITH SEVERE UNCONTROLLABLE BRONCHIAL ASTHMA

L.M.Ogorodova, O.S.Kobiakova, F.I.Petrovsky, U.V.Ivanova, F.M.Khanova,
I.A.Deev, N.P.Kraiushkina, Yu.A.Petrovskaya, T.V.Smetanenko, L.Yu.Reutova

Summary

Comparative randomized opened study involved 50 patients with brittle phenotype of severe asthma. The purpose of study was to compare efficacy and safety of different combined therapeutic modes in patients with severe uncontrollable asthma. The research consisted of 2 stages: initial 10-week treatment (beclomethazone 1500 mcg daily) and actually investigation of different modes of combined 20-week therapy (Seretid Multidisk 250/50 2 inhaled doses daily; Flixotide 2000 mcg daily; Flixotide 1000 mcg daily + long-acting theophylline; Flixotide 1000 mcg daily + leucotrien antagonists; Seretide Multidisk 250/50 2 inhaled doses daily and minimal effective doses of prednisolone). The evaluation of the asthma control level was assessed with E.Bateman's criteria. The safety of the drugs was estimated by questions, electrocardiogram data, serum potassium and cortisol levels.

The combined therapy with Seretid Multidisk demonstrated the high efficacy and safety when compared with other investigated therapeutic modes.

Резюме

В открытом рандомизированном исследовании по изучению сравнительной эффективности и безопасности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип *brittle*) принимали участие 50 пациентов (37 женщин и 13 мужчин). Исследование состояло из двух этапов. Первый этап — предшествующая терапия (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут) в течение 10 нед. Второй этап — собственно назначение различных режимов комбинированной терапии сроком на 20 нед (серетид мультидиск 250/50 мкг дважды в сутки; фликсотид 2000 мкг/сут; фликсотид 1000 мкг/сут + теопек; фликсотид 1000 мкг/сут + аколлат; серетид мультидиск 250/50 дважды в сутки + минимально эффективная доза преднизолона). Конечными показателями эффективности терапии

служили критерии, предложенные E. Bateman и соавт. Безопасность фармакологических режимов оценивалась путем выявления неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) методом открытого стандартного вопроса, электрокардиографического обследования, определения уровня калия в сыворотке крови методом селективной ионометрии и базального уровня кортизола в сыворотке крови радиоиммунным методом.

При сравнительном анализе эффективности и безопасности различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип *brittle*) установлено, что применение серетид мультидиска превосходит другие терапевтические подходы по указанным параметрам. Комбинация серетид мультидиск и системные кортикостероиды не приводит к более выраженному клиническому эффекту, уступая изолированному использованию серетид мультидиска по параметрам безопасности.

Тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма (БА) представляет значительную фармакотерапевтическую проблему [7]. Характеристика безопасности средств базисной терапии и прежде всего ингаляционных кортикостероидов (ИКС) является сегодня центром внимания при обсуждении вопросов широкого внедрения патогенетически оправданной "агрессивной" тактики ведения этой группы пациентов (подход "step down") [2–4,6,14,17,19]. С этой точки зрения предпочтение отдается комбинированной терапии [8,18], которая признана наиболее эффективной, позволяющей добиться значительной редукции симптомов болезни на фоне использования более низких доз ИКС путем добавления пролонгированных β_2 -агонистов или других средств базисной терапии БА [1,10,12,13,15]. Однако остается открытым вопрос о безопасности длительного использования высоких доз ИКС, в том числе в составе комбинированной терапии, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА [4].

С этой целью было спланировано клинико-фармакологическое исследование по изучению сравнительной эффективности и безопасности режимов комбинированной терапии у пациентов с *brittle*-фенотипом тяжелой неконтролируемой БА. *Brittle* (хрупкая, нестабильная)-астма, являющаяся одним из клинических вариантов неконтролируемой БА [11], характеризуется значительной вариабельностью ПСВ (более 40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за 5-месячный период), несмотря на применение высоких доз ИКС (1500 мкг/сут по беклометазону дипропионату).

Дизайн исследования: сравнительное рандомизированное открытое, проведенное в двух центрах (Москва, Томск). В программе принимали участие 50 пациентов: (37 женщин и 13 мужчин), соответствующие следующим критериям включения: амбулаторные больные с ранее подтвержденным данными инструментального исследования диагнозом бронхиальной астмы, фенотип *brittle*; пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние, с доказанной чувствительностью к кортикостероидной терапии (прирост ОФВ₁ >15% на фоне терапии преднизолоном в дозе 40 мг/сут *per os* в течение 14 дней) по данным анамнеза.

В исследование не включались пациенты с другими хроническими легочными и сердечно-сосудистыми

заболеваниями, респираторными инфекциями; женщины в период беременности и лактации, а также больные БА, систематически и/или эпизодически принимающие препараты, не входящие в группы фармакологического сравнения, и потенциально способные повлиять на течение заболевания и эффективность терапии в рамках данного проекта.

Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап — предшествующая терапия (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут или любой другой ИКС в эквивалентной дозе) в течение 2,5 мес с целью стандартной оценки клинико-функциональных показателей и соответствия критериям включения/исключения. Второй этап — собственно проведение экспериментального (в 1-й группе) и сравнительных (во 2, 3, 4, 5-й группах) курсов терапии у пациентов с *brittle*-фенотипом неконтролируемой БА. Общая продолжительность проекта составила 7,5 мес. На втором этапе терапии пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима:

1-я — пациенты, получающие серетид мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день (14 человек);

2-я — пациенты, получающие фликсотид 2000 мкг в сутки (8 человек);

3-я — пациенты, получающие фликсотид 1000 мкг в сутки + препараты пролонгированного теофиллина (теопек 300 мг — 1 таблетка 2 раза в день) — 9 человек;

4-я — пациенты, получающие фликсотид 1000 мкг в сутки + антилейкотриеновые препараты (аколат 20 мг — 1 таблетка 2 раза в день) — 8 человек;

5-я — пациенты, получающие серетид мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день + минимально эффективная доза преднизолона (11 человек).

В случае ухудшения контроля над симптомами болезни применялась стандартная схема лечения обострения БА с использованием системных КС [16]. После купирования обострения пациент возвращался к прежнему фармакотерапевтическому режиму в соответствии с протоколом рандомизации.

Перед назначением экспериментального и сравнительных курсов терапии, а затем и ежемесячно оценивали эффективность терапии: определяли выраженность клинических проявлений БА за предшествующие 4 нед (число дневных и ночных симптомов, количество дней без симптомов, кратность

применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения; проводили пикфлоуметрию с определением суточной лабильности ПСВ; анализировали уровень контроля над симптомами БА по критериям, предложенным E. Bateman и соавт. [9].

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $32,8 \pm 6,7$ года (от 17 до 54 лет); стаж болезни — $13,6 \pm 3,9$ года. В результате обследования установлены следующие характеристики течения БА: число обострений — $4,2 \pm 0,3$ в год, из них приводящих к госпитализации $2,9 \pm 0,1$; астматические статусы в анамнезе — у 52% пациентов; число дискретных курсов системных кортикостероидов — $4,2 \pm 1,1$ в год; в анамнезе на разных этапах наблюдения диагноз "гормонозависимая" БА выставлялся 24% больным.

Эффективность различных режимов комбинированной терапии

Анализ клинко-функциональных параметров показал, что их динамика значительно различалась у пациентов, получавших экспериментальный и сравнительные курсы терапии. Исключение составил терапевтический режим 5-й группы (серетид мультидиск + преднизолон в минимально эффективной дозе), продемонстрировавший сходную клиническую эффективность с экспериментальным курсом терапии.

Отчетливая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов, кратности применения β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов у па-

циентов 1-й (экспериментальный курс) и 5-й групп была отмечена уже по окончании 4 нед терапии и сохранялась до окончания настоящего исследования (см. таблицу). Кроме того, у представителей 1-й группы в процессе лечения зафиксировано наименьшее число обострений, за исключением пациентов, получавших системные КС (5-я группа), где обострения отсутствовали (см. таблицу).

Динамика изучаемых клинко-функциональных показателей у пациентов 2, 3, 4-й групп (флютиказона пропионат — ФП в удвоенной дозе, комбинации ФП с теопеком и аколлатом) была сходная и в целом положительная (см. таблицу). Однако выраженность и скорость ответа на терапию значительно уступали таковой у пациентов, получавших серетид-мультидиск.

При анализе уровня контроля над симптомами болезни у пациентов, принимавших участие в исследовании, было установлено, что возможность достижения контроля в значительной степени зависит от выбора фармакотерапевтического режима (см. таблицу). Так, среди пациентов, получавших экспериментальный курс, установлено, что к моменту завершения исследования соответствие критериям "хорошо контролируемая астма" продемонстрировали 87%, а "золотого стандарта" — 73% пациентов.

Аналогичный уровень контроля болезни отмечен и у пациентов, получавших комбинацию серетид мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе. К моменту окончания исследования удельный вес пациентов с хорошим уровнем контроля БА составил 85%, тогда как "золотого стандарта" достигли 75% пациентов группы 5 (см. таблицу).

Таблица

Достижение контроля у больных *brittle*-астмой по окончании 20 нед терапии

Критерии E. Bateman	Серетид 250/50 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки	ФП 1000 мкг 2 раза в сутки	ФП 1000 мкг + аколат 2 раза в сутки	ФП 1000 мкг + теопек 2 раза в сутки	Серетид 250/50 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки + преднизолон	"Хороший контроль"	"Золотой стандарт"
Дневные симптомы	0,3	1,0	2,0	1,5	0,3	0–1	0
Ночные симптомы	0,06	0,5	0,8	1,0	0,06	0	0
ПСВ, %	87	72	72	63	89	>80	>85
Потребность в бронхолитиках, доз/сут	0,1	1,6	1,3	1,0	0,1	<2	0
Обострения	0,2	1,1	0,9	1,0	0	0	0
НЛР	2	2	4	2	2	0	0
Суточная лабильность бронхов, %	6	26	23	28	6	<20	<20
	87% 73%	25% 0%	8% 0%	16% 0%	85% 75%		

Примечание. НЛР — неблагоприятные реакции лекарственных средств (число случаев), числитель — % представителей группы, достигших критериев "хорошо контролируемая астма", знаменатель — % представителей групп, достигших критериев "золотой стандарт".

Значительно более низкие возможности в плане достижения контроля над симптомами БА продемонстрировали представители 2, 3, 4-й групп. Так, "золотой стандарт", согласно критериям *E.Bateman и соавт.*, не был достигнут по окончании исследования ни у одного пациента. Уровень "хорошо контролируемая астма" по окончании 20 нед терапии продемонстрировали лишь 8% пациентов, получавших комбинацию ФП и аколата (4-я группа), 16% пациентов, входивших в 3-ю группу (ФП + теопек), и 25% представителей 2-й группы (ФП в удвоенной дозе) (см. таблицу).

Таким образом, комбинированная терапия препаратом серетид мультидиск значительно превосходит по клинической эффективности и демонстрирует более высокие возможности в достижении контроля над симптомами БА в сравнении с терапией ФП в удвоенной дозе, а также другими вариантами комбинированной терапии (ФП + теопек; ФП + аколлат).

Безопасность применения различных режимов комбинированной терапии

Безопасность изучаемых препаратов исследовалась путем выявления неблагоприятных реакций лекарственных средств (НЛР) методом открытого стандартного вопроса. Кроме того, проводились ЭКГ, определение уровня калия в сыворотке крови методом селективной ионометрии и оценку базального уровня кортизола в сыворотке крови радиоиммунным методом (Томск). Однократное исследование уровня сывороточного кортизола в утренние часы является скрининговым методом выявления угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [4].

Установлено, что наибольшее число НЛР зафиксировано при применении ФП в удвоенной дозе — 4 случая, во всех других группах зарегистрировано по 2 эпизода НЛР. Подавляющее большинство НЛР являются описанными для ИКС: явления стоматита и дисфония [2]. Указанные НЛР купировались самостоятельно в течение 5–10 дней и были связаны, вероятно, с нарушением гигиены ротовой полости на фоне приема ИКС.

При оценке безопасности изучаемых режимов комбинированной терапии особое внимание уделялось выявлению гипокалиемии как наиболее часто встречающейся НЛР при длительной терапии β_2 -агонистами [7].

ЭКГ-признаки гипокалиемии, включающие изменение продолжительности интервала PQ, комплекса QRS, к моменту окончания курса терапии не зарегистрированы ни у одного пациента. Продолжительность интервала PQ не превышала 0,20 с, интервала QT — 0,40 с, ширина комплекса QRS находилась в диапазоне 0,06 — 0,10 с. Кроме того, у участников исследования не зарегистрировано депрессии сегмента ST, а также уплощения и/или инверсии зубца T.

Данные ЭКГ-исследования были подтверждены результатами измерения уровня калия в сыворотке крови. Так, исходно значения калия в сыворотке

крови в 1-й группе составили $4,5 \pm 0,2$ ммоль; во 2-й группе — $4,8 \pm 0,1$ ммоль; в 3-й группе — $4,7 \pm 0,1$ ммоль; в 4-й группе — $4,7 \pm 0,3$ ммоль; в 5-й группе — $3,9 \pm 0,2$ ммоль. К моменту окончания лечения уровень калия во всех группах достоверно не отличался от исходного (рис.1).

В ходе настоящего исследования для оценки функционального состояния ГГНС проводилось измерение сывороточного кортизола дважды: через месяц от начала терапии и по окончании лечения. Такая схема обследования обусловлена дизайном программы. В 5-й группе пациенты получали в качестве стартовой терапии комбинацию серетид мультидиска и преднизолона 30 мг *per os* с последующим снижением дозы последнего до минимально эффективной. В этой связи максимум ингибирующего воздействия преднизолона на ГГНС следовало ожидать через месяц от начала лечения. Результаты оценки содержания кортизола в сыворотке крови показали, что спустя месяц после старта терапии данный показатель находился в пределах нормы (190–750 нмоль/л) у представителей всех групп, за исключением пациентов 5-й группы, где уровень кортизола составил $186 \pm 18,6$ нмоль/л (рис.2). К моменту окончания исследования уровень кортизола в 1–4-й группах оставался в рамках нормальных значений, статистически значимых изменений исходных значений не произошло. У пациентов 5-й группы (серетид мультидиск + преднизолон в минимально эффективной дозе) отмечался достоверный прирост ($p < 0,05$) значений данного показателя ($392 \pm 33,8$ нмоль/л).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали отсутствие снижения уровня кортизола



Рис.1. Динамика уровня калия в сыворотке крови у больных *brittle*-астмой.

Здесь и на рис.2: группа 1 — серетид мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, группа 2 — фликсотид 2000 мкг в сутки, группа 3 — фликсотид 1000 мкг в сутки + препараты пролонгированного теофиллина (теопек — 300 мг 1 таблетка 2 раза в день), группа 4 — фликсотид 1000 мкг в сутки + антилейкотриеновые препараты (аколлат 20 мг — 1 таблетка 2 раза в день), группа 5 — серетид-мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день + минимально эффективная доза преднизолона.

Уровень кортизола в сыворотке крови, нмоль/л

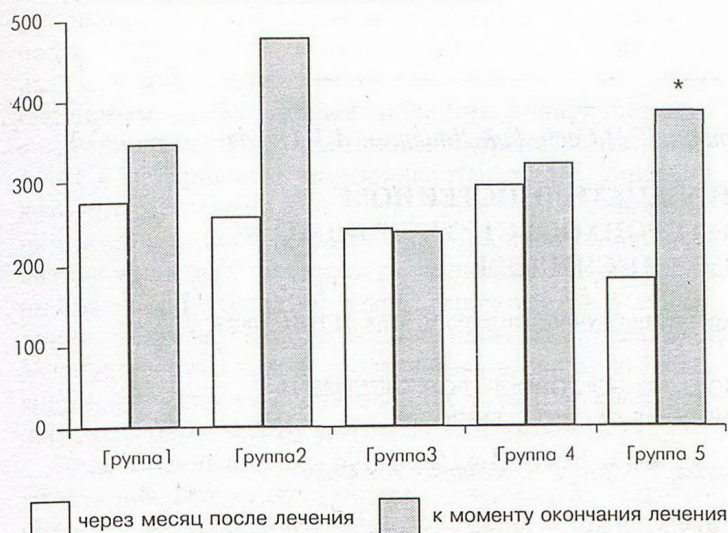


Рис.2. Динамика уровня сывороточного кортизола у больных *brittle*-астмой. * — $p < 0,05$.

у представителей 1–4-й групп по окончании 20-недельного курса комбинированной терапии. На основании этих данных в рамках настоящей работы можно сделать вывод о безопасности длительного использования высоких доз ИКС, в том числе в комбинации с другими средствами усиления базисной терапии, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Особо внимания заслуживают результаты, полученные у представителей 5-й группы. Низкий уровень кортизола сыворотки крови после 4-недельного курса системных КС отражает снижение синтеза эндогенного кортизола под влиянием указанных препаратов [2,3,5]. Гораздо больший интерес представляют значения данного показателя к моменту окончания исследования. Так, достоверный прирост уровня кортизола на фоне постепенной отмены системных КС означает, что угнетение ГНС в рамках такой продолжительности курса системных КС является обратимым.

В целом следует отметить, что в ходе данного исследования не зарегистрировано серьезных НЛР, а также тяжелых НЛР, повлекших за собой исключение пациентов из программы.

Заключение

По результатам сравнительного анализа эффективности и безопасности различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип *brittle*) установлено, что применение серетид-мультидиска превосходит другие режимы фармакотерапии (ФП в удвоенной дозе, сочетание ФП с пролонгированными теофиллинами и с антилейкотриеновыми препаратами) по указанным параметрам. Следует отметить, что комбинация

серетид-мультидиска и системных КС не приводит, вопреки ожиданиям, к более выраженному клиническому эффекту, уступая изолированному использованию серетид-мультидиска с позиций безопасности применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Аллергология 2001; 1: 15–21.
2. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Кобякова О.С. Клиническая фармакология ингаляционных кортикостероидов: Пособие для врачей. Томск; 2001.
3. Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Безопасность и побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой. Пульмонология 1998; 3: 88–95.
4. Смоленов И.В. Безопасность ингаляционных кортикостероидов: новые ответы на старые вопросы. Атмосфера. Пульмонология и аллергол. 2002; 3: 10–15.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты: Пособие для врачей. Смоленск; 1997.
6. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 1996; 2: 85–90.
7. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 8 (12): 482–486.
8. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetonide in asthma. Chest 1999; 116: 625.
9. Bateman E. D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur. Respir. J. 2001; 17: 589–595.
10. Busse W.W., Nelson J., Wolfe J. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 1075.
11. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198.
12. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. No. 95–3659. National Institutes of Health. 1995.
13. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994; 344: 219.
14. Kamada A.K., Szeffler S.J., Martin R.J. et al. and the Asthma Clinical Research Network. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1739–1748.
15. Markham A., Adkins J.C. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of use in the management of asthma. Pharmacoeconomics 2000; 105: 162.
16. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Publ. № 97–4051. Bethesda, MD; 1997.
17. Nielsen L.P., Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (6): 2053–2057.
18. Shewsbury S., Pyke S., Britton M. A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368.
19. Staresinic A.G., Sorkness C.A. Fluticasone propionate: a potent inhaled corticosteroid for the treatment of asthma. Expert Opin. Pharmacother. 2000; 1 (6): 1227–1244.

Поступила 03.12.02