

И.В.Лещенко, А.А.Лившиц

КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Уральская государственная медицинская академия; Уральский институт металлов, Екатеринбург

ABOLISHMENT OF LONG-TERM TAKEN SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

I.V.Leshchenko, A.A.Livshits

Summary

The regression analysis of pulmonary function parameters was performed in 90 bronchial asthma patients being observed for 3 years and taking flunisolide and salmeterol. All the patients before the present study continually received systemic corticosteroids in the average daily dose of 11.2 ± 0.5 mg for 6.8 ± 0.7 years. The index of perspective abolishing of long-term taken systemic corticosteroids against the background of long-term therapy with flunisolide and salmeterol was calculated based on the regression analysis of forced expiratory volume for 1 s (FEV_1) and its growth in bronchodilating test ($r=0.74$, $p<0.01$). The abolishment of long-term taken systemic corticosteroids on the condition of continual treatment with inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists is found to be possible in bronchial asthma patients having the index of ≤ 1.56 .

Резюме

У 90 больных тяжелой бронхиальной астмой, находившихся под наблюдением в течение 3 лет и получавших флунизолид и сальметерол, проведен регрессионный анализ показателей функции внешнего дыхания. Все больные до наблюдения постоянно принимали системные кортикостероиды в средней суточной дозе $11,2 \pm 0,5$ мг в течение $6,8 \pm 0,7$ года. На основании регрессионного анализа показателей объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и прироста $ОФВ_1$ в бронходилатационном ответе получен индекс перспективы отмены длительного приема системных кортикостероидов на фоне длительного лечения флунизолидом и сальметеролом ($r=0,74$, $p<0,01$). Установлено, что у больных бронхиальной астмой при индексе $\leq 1,56$ возможна отмена длительного приема системных кортикостероидов на фоне постоянного приема ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия.

Одной из задач врача-пульмонолога при ведении больных бронхиальной астмой (БА), длительно принимающих системные кортикостероиды (СКС), является решение проблемы снижения поддерживающей дозы этих лекарственных средств или отмены стероидной терапии и сокращение до минимума риска системных побочных эффектов. Существенную помощь в решении этой проблемы оказывает назначение пациентам ингаляционных кортикостероидов (ИГК) или сочетания ИГК и ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия (β_2 -АГ длит.) [9,13–15]. Однако у ряда больных с тяжелой БА не удается прекратить постоянный прием СКС. В этих случаях возникает вопрос о кортикорезистентности у стероидозависимых больных БА [5,7,8]. Единого мнения по поводу тактики ведения этой категории больных нет. Как показывают результаты исследований, возможность полной отмены СКС лимитируется главным образом длительностью их непрерывного приме-

ния (более 5 лет) и величиной поддерживающей дозы (15 мг/сут) [10,13].

Данные литературы свидетельствуют о различных подходах к отмене СКС у больных БА тяжелого течения [5,13,14]. В настоящее время в связи с появлением современных противоастматических препаратов и внедрением образовательных программ появляются новые возможности прекращения постоянного приема СКС. В связи с этим проблема разработки дополнительных критериев возможной отмены длительного приема СКС у больных тяжелой БА и перевода этой категории больных на сочетанную терапию ИГК β_2 -АГ длит. сохраняет свою актуальность.

Целью работы явилась разработка количественного показателя отмены СКС (индекса отмены СКС), позволяющего определить прогноз отмены длительного приема СКС у больных тяжелой БА.

Под наблюдением в течение 3 лет находилось 90 больных тяжелой БА (IV ступень), из них 46 муж-

чин и 44 женщины. Критериями включения больных в исследование являлись неспособность выполнять повседневные занятия из-за удушья или одышки днем, пробуждение в течение ночи из-за приступа удушья (кашля) или отсутствие сна большую часть ночи из-за приступа удушья (кашля), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) ниже 60% от должных величин, суточный разброс пиковой объемной скорости выдоха более 30%, прием СКС в суточной дозе от 5 до 15 мг эквивалентной таблетированному преднизолону в течение не менее одного года. У наблюдаемых пациентов средняя суточная доза СКС составляла 11,2±0,5 мг, т.е. эквивалентная таблетированному преднизолону, в течение 6,8±0,7 года.

По результатам отмены СКС пациенты ретроспективно разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 49 человек (1-я совокупность), 2-ю группу — 41 человек (2-я совокупность). Средний возраст больных 1-й и 2-й групп равнялся 48,7±0,8 и 49,9±1,3 года соответственно. В качестве базисной терапии больные обеих групп в течение 3 лет получали флунизолид и сальметерол в средних суточных дозах 1279,2±18,0 и 154,3±5,4 мкг соответственно. Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали методом компьютерной флоуметрии на спироанализаторе "Flowscreen" фирмы "Erich Jaeger" (Германия). Исследование ФВД осуществлялось согласно стандартам Европейского респираторного общества и Европейского сообщества стали и угля и рекомендациям международного соглашения GINA [2,11]. Степень обратимости бронхиальной обструкции изучали по изменению показателя ОФВ₁ в ответ на ингаляцию 400 мкг сальбутамола [1,2]. Бронходилатационный ответ считали достоверным, если отмечалось повышение ОФВ₁ более чем на 12% от должного (Δ ОФВ₁ должн., %). Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ "Excel 7.0" фирмы "Microsoft" и "Complex 2". Для определения индекса отмены СКС у больных БА, длительно получавших системные стероиды на фоне комбинированной ингаляционной базисной терапии, нами использована методика регрессионного анализа.

Регрессионный анализ показателей ФВД больных 1-й и 2-й совокупностей выделил 2 параметра: ОФВ₁ абсолютных значениях и Δ ОФВ₁ должн., %. Обращало внимание, что в 2-й группе до назначения базисной терапии уровень ОФВ₁ был ниже 1,5 (1,24±0,04) л/с, а бронходилатационный ответ не отражал обратимости обструкции (Δ ОФВ₁ должн., % — 11,6±0,83%). Назначенная базисная терапия привела через 4 мес у больных 2-й группы к увеличению Δ ОФВ₁ должн., % в среднем до 17,1±0,71% и указывала на появившуюся обратимую бронхиальную обструкцию.

Выбранные для математических расчетов показатели ОФВ₁ и Δ ОФВ₁ должн., % отражали степень

бронхиальной обструкции и ее обратимость [2,12]. Критериями включения параметров ФВД для регрессионного анализа являлись величина ОФВ₁>1,0 л/с, при которой данный показатель считается значимым [3].

Для проведения регрессионного анализа из двух групп больных составлена единая совокупность в количестве 84 человек: 48 и 36 человек из 1-й и 2-й групп соответственно.

Методом регрессионного анализа получено значимое уравнение или формула ($r=0,74$, $p<0,01$ — коэффициент множественной корреляции) следующего вида:

$$I_{\text{СКС}}=3,89-1,66 \cdot \text{ОФВ}_1-0,0014 \cdot \Delta \text{ОФВ}_1 \text{ должн., \%},$$

где $I_{\text{СКС}}$ — показатель, определяющий прогноз отмены СКС у больных БА, названный нами индексом отмены СКС.

При значении $I_{\text{СКС}} \leq 1,56$ — прогноз положительный. В этом случае больному БА, длительно принимавшему СКС, при назначении комбинированной базисной терапии ИГК и β₂-АГ длит. с высокой долей вероятности удается отменить системные стероидные препараты.

На рисунке графически представлена зависимость отмены СКС от ОФВ₁ и Δ ОФВ₁ должн., % у больных, получавших комбинированную ингаляционную базисную терапию, и отражена значимость каждого из включенных в регрессионный анализ показателей.

Анализ значимости ОФВ₁ и Δ ОФВ₁ должн., % показал, что СКС не удалось отменить у 3 пациентов из 51, у которых ОФВ₁ составлял >1,5 л/с (5,9%), и у всех пациентов, у которых ОФВ₁ был <1,5 л/с. Прогностическая ошибка отмены СКС по показателю ОФВ₁ составила 3 случая из 84 (3,6%), а по показателю Δ ОФВ₁ должн., % — 36 случаев из 84 (42,9%). Из приведенных данных следует, что прогностическая ошибка по ОФВ₁ значительно меньше прогностической ошибки по Δ ОФВ₁ должн., % (3,6 и 42,9% соответственно). Регрессионным анализом установлено, что ОФВ₁ может быть доступным и значимым критерием для оценки прогноза отмены СКС у больных, длительно принимавших стероидные препараты в суточной дозе от 5 до 15 мг. Величина Δ ОФВ₁ должн., %, определяемая у больных с тяжелой БА до начала адекватной базисной терапии, не может служить ориентиром для определения прогноза в тактике стероидной терапии.

Полученные результаты доказывают, что у больных тяжелой БА, длительно принимавших СКС в суточных дозах от 5 до 15 мг при кортикозависимости, связанной преимущественно с десенситизацией β₂-адренорецепторов, и ОФВ₁ выше 1,5 л/с процесс кортикозависимости может носить обратимый характер. По данным Б.И.Шмушковица и соавт. [7], кортикозависимость, определяемая степенью выраженности десенситизации β₂-адренергической рецепции, называется первичной. По нашему мнению, она яв-

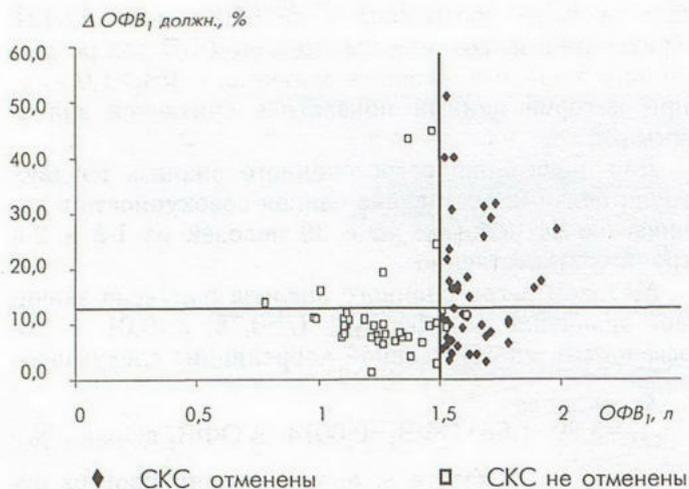


Рис. Зависимость отмены СКС у больных тяжелой БА от показателей $ОФВ_1$ и $\Delta ОФВ_1$ должн., %.

ляется относительной или обратимой, так как у этих больных БА на фоне адекватного восстановления чувствительности β_2 -адренорецепторов бронхов удается отменить постоянную терапию СКС.

Проведенный регрессионный анализ основных параметров ФВД у больных астмой подтвердил данные литературы о том, что уровень $ОФВ_1 < 1,5$ л/с свидетельствует о тяжелой бронхиальной обструкции, характерной для хронической обструктивной болезни легких [4,6], и является прогностически неблагоприятным фактором для прекращения постоянной терапии СКС у больных БА. В этих случаях кортикостероидность носит постоянный и необратимый характер.

Впервые в наших исследованиях установлен дополнительный количественный показатель (индекс) отмены длительного приема СКС у больных БА, основанный на показателях $ОФВ_1$ и $\Delta ОФВ_1$ должн., %. Индекс отмены СКС является надежным, простым и доступным методом определения объема глюкокортикостероидной терапии при лечении тяжелой БА и помогает врачу-пульмонологу определить перспективу прекращения приема СКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Физиология дыхания. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; Т. 1, гл. 10: 242–290.
2. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный отчет Европейского респираторного общества. Пульмонология 1993; Прил.: 6–44.
3. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. М.; 1997.
4. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6–22.
5. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой. Там же, 3: 64–70.
6. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Изд-во "БИННОМ"; СПб: "Невский диалект"; 1998; гл. 3: 39–56.
7. Шмушкович Б.И., Чеглакова Т.А., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Механизмы кортикостероидности. Пульмонология 1993; 1: 35–49.
8. Шмушкович Б.И. Кортикостероидная бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
9. Шмушкович Б.И. Глюкокортикоидные гормоны в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2, гл. 25: 213–223.
10. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenocceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 225–226.
11. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. 1993 (National Institutes of Health Publ. №95–3659, January 1995). Bethesda; 1995. 1–176.
12. Lebowitz M.D., Knudson R., Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases. 1: Methodology and prevalence of disease. Am. J. Epidemiol. 1975; 102 (2): 137–152.
13. Lundback B., Sandström T., Garrett R. et al. Comparison of oral corticosteroid sparing effect of inhaled fluticasone propionate (FP) 750 μ g bd via the Dischaler with budesonide (BUD) 800 μ g bd via the Turbuhaler in patients with chronic severe asthma. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 172s.
14. Noonan M., Chervinsky P., Busse W.W. et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1467–1473.
15. Westbroek J., Saarelainen S., Laher M. et al. Oral steroid-sparing effect of nebulised fluticasone propionate 2 mg twice daily, 0.5 mg twice daily and placebo in patients with severe chronic asthma. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 173s.

Поступила 10.01.2000