

22. Jones S.L. et al. Bronchodilator tolerance during acute bronchoconstriction in patients taking inhaled formoterol (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 96s.
23. Levitzki A., Marbach I., Bar-Sinai A. The signal transduction between β -receptors and adenylyl cyclase. Life Sci. 1993; 52 (26): 2093–2100.
24. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. Lancet 1997; 350 (suppl. II): 18–23.
25. Lofdahl C.G., Svedmyr N. Formoterol fumarate, a new β_2 -adrenoceptor agonist. Acute studies of selectivity and duration of effect after inhaled and oral administration. Allergy 1989; 44: 264–271.
26. Lotvall J. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. Can. Respir. J. 1999; 6 (5): 412–416.
27. Mak J. C.W., Nishikawa S., Shirasaki S. Protective effects of a glucocorticoid on down-regulation on pulmonary β_2 -adrenergic receptors. J. Clin. Invest. 1995; 96: 99–106.
28. Nishikawa D.M., Mak J.C.W., Barnes P.J. Effect of short and long-acting β_2 -agonists on pulmonary β_2 -adrenoceptor expression in human lung. Eur. J. Pharmacol. 1996; 318: 123–130.
29. O'Connor B.J., Aikman S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1204–1208.
30. Palmqvist M., Balder B., Lonhagen O. et al. Late asthmatic reaction decreased after pretreatment with salbutamol and formoterol, a new long-acting beta 2-agonist. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 844–849.
31. Patseli-Troger K., Dietzel U., Schmidt E.W. Variability of onset and duration of effect of salmeterol and formoterol in patients with moderate and severe stable asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 328s.
32. Rabe K. et al. Comparisson of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 17 (pt 1): 1436–1441.
33. Roth M. et al. The β_2 -agonist formoterol activates the glucocorticoid receptor in vivo (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 437s.
34. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S. et al. Cytochrome p4502D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 284–295.
35. Tan K.S., Grove A., McLean A. et al. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 28–35.
36. Tsoy A.N., Cheltzov V.V., Zaseyeva O.V. et al. Formoterol and terbutaline aerosols in nocturnal asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1990; suppl. 10: 418s.
37. Vandenberg B.T.J., Smeets J.J., Vanboxtel C.J. et al. Evaluation of different doses of formoterol from a newly developed powder inhalation device in asthmatic patients. Fundam. Clin. Pharmacol. 1995; 9 (6): 593–603.
38. Van Shayck C.P. Do long-acting β_2 -adrenergic agonists deserve a different place in guidelines for the treatment of asthma and COPD. Eur. Respir. Rev. 2000; 15 (4): 531–534.
39. Wallin A., Sandstrom T., Rosenhall L. Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. Thorax 1993; 48: 611–614.
40. Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M.J. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness and after treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1170–1174.
41. Yates D.H., Charitonov S.A., Barnes P.J. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled β_2 -agonist. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1603–1607.

Поступила 05.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-08

В.В.Архипов, Г.В.Демидова, Н.Б.Лазарева, А.Н.Цой

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ И ВНЕДРЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Бронхиальная астма (БА) относится к числу самых распространенных заболеваний органов дыхания, только в нашей стране ею страдает более 7 млн человек. Большая часть этих больных не наблюдается у врачей, что связано с гиподиагностикой БА [17]. В последние годы по инициативе общества пульмонологов в России были проведены современные эпидемиологические исследования, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества [7]. Важность этих исследований была продиктована тем обстоятельством, что статистика Министерства здравоохранения Российской Федерации приводит предельно низкие цифры заболеваемости БА, не превышающие 0,4% [4]. Эпи-

демиологические исследования установили распространенность болезни среди детей и подростков на уровне 7–10% [5,8,16]. Исследования среди взрослого населения показали более низкий процент распространенности БА — в среднем около 5% [11,12]. Ежегодный прирост больных составляет в среднем 9,2% [4]. Таким образом, уровень распространенности БА в России совпадает с европейскими показателями [3]. Возросшая социальная и экономическая значимость проблемы обусловила существенные изменения подходов к диагностике и лечению БА, в первую очередь появление руководств по клинической практике, построенных на принципах доказательной медицины (русская версия Глобальной

инициативы по БА — GINA [4], русский перевод отчета группы экспертов *EPR-2* [7]. Основными принципами лечения БА, изложенными в этих руководствах, являются:

- применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в базисной терапии БА начиная с легкого персистирующего течения;
- ступенчатый подход к терапии БА, в частности зависимость дозы ИГКС от тяжести течения БА;
- применение β -агонистов короткого действия только для купирования приступа БА;
- необходимость образовательных программ для пациентов и создания письменного индивидуального плана лечения каждого больного.

Обучение врачей методам диагностики и лечения БА, изложенным в этих документах, позволяет стандартизировать медицинские подходы, для того чтобы в любом лечебно-профилактическом учреждении больной БА мог получить одинаково квалифицированную и адекватную медицинскую помощь [1–4]. Большая работа в этом направлении была проделана в ряде лечебных учреждений Москвы [1,3] и других городов [6,9]. Тем не менее (особенно на уровне поликлинической сети) до сих пор приходится сталкиваться с гиподиагностикой БА, назначением таких малоэффективных лекарственных средств, как антигистаминные препараты, препараты теофиллина, кромогликоевой кислоты. Большая группа больных БА не получает лекарственных препаратов с противовоспалительным механизмом действия или получает их в дозах, которые не соответствуют тяжести течения заболевания [14,15,18,19].

Чрезвычайно важным направлением работы с больными БА является внедрение образовательных программ для больных [1,4,10,19], работа астма-школ, занятия в которых проводятся по инициативе Департамента здравоохранения Москвы при поддержке некоторых фармацевтических компаний — производителей противоастматических препаратов (в нашем исследовании принимала участие фирма "GlaxoSmithKline"). Необходимость этого признается и подчеркивается всеми международными и национальными документами, посвященными программам помощи больным БА [4,7].

Рациональное внедрение образовательных программ, в том числе обучение методам самоконтроля, распознавания первых признаков обострения заболевания, правильной тактике применения базисной терапии, контролю за эффективностью индивидуальных планов лечения, составляет комплекс мероприятий, способствующих значительному повышению эффективности усилий врача и системы здравоохранения, направленных на преодоление болезни.

Если в предыдущие годы образовательные программы в большей степени находились в стадии внедрения, то на сегодняшний день настала необходимость оценить эффективность работы по обучению больных.

Целью настоящего исследования являлось проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления лекарственных средств больными БА до и после госпитализации, связанной с обострением заболевания, в стационар, где больных обучали методам самоконтроля и тактики действий при наступлении обострений, в рамках астма-школы предусматривалось составление письменного индивидуального плана лечения и контроля за эффективностью усвоения проводимой образовательной программ и внедрения индивидуального плана лечения.

В исследование были включены больные БА, поступившие в пульмонологическое отделение ГКБ № 23 Москвы в 2001 г. в связи с обострением заболевания.

Критерии включения в исследование: длительность заболевания >6 мес (по анамнестическим данным); наличие любой формы БА, подтвержденной клиническими данными и результатами легочных функциональных тестов (обратимая бронхообструкция при проведении пробы с β_2 -агонистами короткого действия; отсутствие у больных тяжелых сопутствующих заболеваний, влияющих на проведение современной терапии БА; способность больного (по мнению врача) участвовать в образовательной программе, выполнять врачебные назначения, проводить самоконтроль.

Оценка тяжести течения БА осуществлялась по критериям *EPR-2* [7]. Учитывались данные о продолжительности заболевания, частоте симптомов, суточной потребности в ингаляциях бронхолитиков и характере предшествующей терапии. Эффективность индивидуального плана амбулаторного лечения, составляемого перед выпиской, и образовательной программы астма-школы оценивалась методом анкетирования через 4 мес. В качестве анализируемых показателей использовались среднее число дневных и ночных симптомов БА за неделю, средняя потребность в бронхолитиках за неделю, частота обострений, потребовавших назначения системных ГКС, частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций за указанный период времени.

В исследование было включено 70 больных с обострением БА (20% имели обострение средней степени тяжести, 80% пациентов — тяжелое обострение), развившимся на фоне неконтролируемого течения заболевания. У 18% пациентов обострение развилось на фоне легкого течения БА, 44% — умеренного, 38% больных имели тяжелое течение заболевания. Средний возраст больных составил $52,6 \pm 16,4$ года. Большинство больных составляли женщины (81,8%). Средняя продолжительность заболевания к моменту включения в исследование составила $11,4 \pm 6,8$ года.

14% пациентов ранее прошли обучение в астма-школе. Более 30% не владели правильной техникой ингаляций.

За время госпитализации все больные получили курс противоастматической терапии [13], средняя

продолжительность которой составила $14 \pm 3,5$ койко-дня. Через 3–5 дней после выхода из обострения все больные БА начинали посещать занятия в астма-школе (5 занятий продолжительностью около 1 ч каждое), в ходе которых их знакомили с патогенезом БА, триггерными факторами бронхообструкции, правилами проведения гипоаллергенного режима, проявлениями обострения болезни, методами самоконтроля и самоведения, в том числе пикфлоуметрии, основными группами противоастматических лекарственных средств, обучали правильной технике ингаляций. Контроль полученных знаний осуществлялся лечащим врачом у постели больного при помощи тестов. Во время ежедневных обходов в палате врач освещал наиболее важные вопросы по контролю заболевания, отвечал на вопросы, возникавшие у больных после предшествующего занятия в астма-школе, осуществлял контроль за правильной техникой ингаляций. По окончании лечения в стационаре для всех больных был составлен письменный индивидуальный план лечения в соответствии с требованиями *GINA* [2].

Таблица 1

Базисная терапия у больных до начала исследования (в % к общему числу назначений)

Лекарственное средство	Пациенты		
	с легким персистирующим течением БА (n=13)	с умеренным персистирующим течением БА (n=31)	с тяжелым течением БА (n=26)
ИГКС:			
бекотид	10	8	11
бенакорт	10	8	5
ингакорт	0	8	5
пульмикорт	0	4	0
фликсотид	0	4	27
Системные ГКС:			
преднизолон	0	4	5
метипред	0	0	5
полькортолон	0	0	21
Системные ГКС+ИГКС:			
	0	0	5
Стабилизаторы мембран тучных клеток:			
интал+	0	15	5
β_2-Агонисты длительного действия:			
серевент	10	0	0
Препараты других групп:			
бромгексин	0	4	0
кетотифен	0	4	0
теофедрин	10	0	0
теотард	0	0	11
теопек	20	4	0
эуфиллин	20	18	0
Не получали лечения			
	20	19	0

При выборе средств для амбулаторного лечения БА предпочтение отдавалось препаратам, входящим в "Список лекарственных средств и предметов ухода, отпускаемых со скидкой", утвержденный комитетом здравоохранения Москвы.

Фармакоэпидемиология амбулаторной терапии в зависимости от тяжести течения заболевания представлена в табл.1.

Фармакоэпидемиологический анализ предшествующей базисной терапии (препараты для постоянного приема) выявил, что только 30% больных в группе с легким персистирующим течением получали адекватную базисную терапию: 20% ИГКС (в дозе 200 ± 100 мкг/сут в пересчете на беклометазон) и 10% пролонгированные бронхолитики. Остальные пациенты либо не получали базисной терапии (20%), либо применяли препараты группы метилксантинов (50%).

Эффективные противовоспалительные препараты в группе с умеренным течением БА ранее были назначены 36% пациентов — ИГКС в средней суточной дозе 645 ± 367 мкг/сут (в пересчете на беклометазон), преднизолон в средней суточной дозе $1,2 \pm 0,2$ мг/сут в течение >2 лет. Большинство же пациентов получали препараты, не позволявшие в качестве монотерапии контролировать течение БА, — интал (15%) или препараты, не имеющие противовоспалительного механизма действия, — метилксантины (22%).

В группе пациентов с тяжелым течением БА выявлен большой удельный вес монотерапии системными ГКС в средней суточной дозе $1,26 \pm 0,3$ мг/сут в пересчете на преднизолон $>2,5$ лет, только 5% пациентов получали комбинированную терапию системными и ИГКС (системные ГКС в дозе $1,52 \pm 0,4$ мг/сут в пересчете на преднизолон+фликсотид в дозе 500 мкг/сут). Около 50% пациентов была назначена базисная терапия ИГКС, однако дозы ингаляционных стероидов не соответствовали рекомендованным *GINA* и мало отличались от таковых в предыдущей группе (708 ± 378 мкг/сут в пересчете на беклометазон).

Таким образом, основными причинами неадекватной терапии являлись частое использование заведомо малоэффективных лекарственных средств (интал+, кетотифен, теофиллин) и несоответствие назначаемых доз ИГКС тяжести заболевания.

77% пациентов адекватно использовали β -агонисты короткого действия для купирования симптомов БА: (вентолин — 34%, беротек — 33%, сальбутамол — 6%, беродуал — 4%); остальные же использовали либо препараты теофиллина — 15%, либо кромогликовую кислоту (интал+) — 8%, что не соответствует международным стандартам лечения.

Фармакоэпидемиология базисной терапии, назначаемой при составлении индивидуальных планов лечения, отражена в табл.2.

Анализируя структуру базисной терапии, назначаемой при составлении индивидуальных планов лечения, следует отметить отказ от использования

Таблица 2

Базисная терапия у больных при выписке из стационара (в % к общему числу назначений)

Лекарственное средство	Пациенты		
	с легким персистирующим течением БА (n=13)	с умеренным персистирующим течением БА (n=31)	с тяжелым течением БА (n=26)
ИГКС:			
бекотид	23	10	5
бенакорт	23	50	15
ингакорт	0	5	5
пульмикорт	0	5	0
фликсотид	0	26	44
Системные ГКС:			
преднизолон	0	0	0
метипред	0	0	0
полькортолон	0	0	0
Системные ГКС+ИГКС:			
	0	4	36
Стабилизаторы мембран тучных клеток:			
тайлед	0	15	5
От лечения отказались			
	11	0	0

метилксантинов, кетотифена, интала и назначение базисной терапии ИГКС в дозах, обеспечивающих контроль над заболеванием. В индивидуальных планах лечения в дальнейшем не фигурировал β -агонист длительного действия серевент, что объясняется его отсутствием в списке жизненно важных лекарственных препаратов для лечения БА, утвержденном Департаментом здравоохранения Москвы.

В качестве базисных средств для дальнейшей амбулаторной терапии 75% от общего числа больных были назначены ИГКС в адекватной дозировке: средние рекомендованные дозы ИГКС для больных с легким персистирующим течением составили 300 мкг/сут, с умеренным течением БА — 783 мкг/сут, для тяжело-

го течения БА — 1380 мкг/сут, что соответствовало рекомендациям EPR-2, где в качестве минимальных доз ИГКС для лечения БА умеренного течения указано 500 мкг/сут, тяжелого течения — 1000 мкг/сут.

Системные ГКС в сочетании с ИГКС были назначены всем пациентам, получавшим ранее системные ГКС в виде монотерапии (метипред в средней дозе $1,0 \pm 0,0$ мг/сут в пересчете на преднизолон+фликсотид в дозе 1000–1200 мг/сут), что позволило снизить дозу системных препаратов. Таким образом, системные ГКС в виде монотерапии не назначались, препарат кромогликсовой кислоты (тайлед) был назначен только для лечения легкого течения БА, двое пациентов от назначения базисной терапии отказались.

В качестве бронхолитических препаратов для купирования приступов БА при составлении индивидуального плана лечения всем пациентам были назначены β -агонисты короткого действия: вентолин — 77%, беротек — 19%, бриканил — 4%.

Оценка эффективности рекомендованной терапии проводилась через 4 мес после выписки из стационара методом оценки маркеров эффективности лечения, т.е. среднее число дневных и ночных симптомов БА за неделю, средняя потребность в бронхолитиках за неделю, частота обострений, потребовавших назначения системных ГКС, частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций за указанный период времени. Анализируемые данные представлены на рисунке. Следует отметить, что среднее число дневных симптомов за неделю в контрольной группе сократилось в 6 раз ($p=0,0001$), ночных — в 5 раз ($p=0,004$), средняя потребность в бронхолитиках за неделю снизилась в 3 раза ($p=0,0005$).

Обострения, требовавшие назначения системных ГКС, отмечались у 15,3% пациентов и, как правило, были связаны с поздним распознаванием больными признаков обострения и применением системных ГКС в дозах ниже указанных в индивидуальных планах, количество обращений за скорой медицинской помощью снизилось в 10 раз, только 7% пациентов были повторно госпитализированы.



Рис. Маркеры эффективности лечения. Число симптомов БА и потребность в бронхолитиках за неделю (а), частота обращений за скорой медицинской помощью и потребность в госпитализациях (б).

Выводы

1. В условиях Москвы более 60% больных БА не получают адекватного амбулаторного лечения. Основными причинами, как правило, являются: частое использование малоэффективных лекарственных средств (интал+, кетотифен, теofilлин в качестве базисной терапии; отсутствие базисной противовоспалительной терапии; назначение ИГКС в дозах, не коррелирующих с тяжестью течения БА; большинство таких больных не принимали участия в образовательных программах и не имели индивидуального плана лечения обострений.
2. Адекватный выбор лекарственных средств для лечения БА позволяет снизить число симптомов заболевания, количество обострений, потребность в ингаляциях бронхолитиков и в обращении за медицинской помощью, уменьшить количество госпитализаций.
3. Развитие образовательных проектов, внедрение индивидуальных планов лечения приводит к повышению эффективности предлагаемой пациенту терапии и тем самым улучшает результаты лечения, прогноз заболевания, уменьшает затраты на ведение больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой как метод улучшения результатов лечения. В кн.: Материалы 6 Российского пульмонологического конгресса. М.; 1996. 65.
2. Беличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 400–419.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактика астмы. Совместный доклад Национального института Сердце, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общей редакцией академика А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; (прил.): 1–157.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 году: Статистические материалы МЗ РФ. М.; 2000. 12–13.
5. Лютина Е.И., Курилова Т.Н., Манеров Ф.К. и др. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей Новокузнецка. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 353.
6. Ковалева Л.И., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Холошина Г.И. Об актуальности образовательной программы для больных бронхиальной астмой. Там же. 165.
7. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт сердце, легкие и кровь: Пер. под ред. проф. Цой А.Н. М.: Изд-во "Грант"; 1998. 1–50.
8. Перевозчикова Н.К., Савкина С.А., Коробка Т.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей г. Кемерово. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 352.
9. Семенова Р.И., Данышбаева А.Б. Опыт работы "астма-школы" в областной больнице. Там же. 164.
10. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой в процессе обучения основным методам самонаблюдения и самоведения. В кн.: Материалы 6 Российского пульмонологического конгресса. М.; 1996. 65.
11. Смирнова М.С., Кузнецов А.Н. Тенденции эпидемиологии бронхиальной астмы в Нижегородской области. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 163.
12. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И. Распространенность бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге. Там же. 352.
13. Цой А.Н., Архипов В.В. Лечение тяжелого обострения бронхиальной астмы в условиях специализированного стационара. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3 (13): 43–48.
14. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 9 (1): 4–8.
15. Цой А.Н., Архипов В.В. Современные подходы к ведению больных с бронхиальной астмой. Лечащий врач 2001; 3: 38–45.
16. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Цагадаева Е.Б. Распространенность бронхиальной астмы среди детей Восточной Сибири по материалам программы ISAAC. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 354.
17. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997. 1–40.
18. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Формулярная система. М.; 1999. (Пульмонология 1999; прил.: 1–40).
19. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонова Н.С., Сахарова Г.М. и др. М.: Универсум Паблшинг; 1997.

Поступила 21.01.02

© ПРЯМКОВА Ю.В., 2002

УДК 618.03-06:616.248

Ю.В.Прямкова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Кафедра детских болезней № 1 педиатрического факультета
Российского государственного медицинского университета

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезное заболевание легких, претендующее стать в

третьем тысячелетии одним из основных по частоте возникновения после сердечно-сосудистой патологии.