

Н.И.Ильина, Ф.М.Ханова*, Т.А.Червинская*, Г.П.Бондарева*, В.З.Агранат*,
Ю.А.Шашко*, О.С.Кобякова***

СЕРЕТИД: ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

* ГНЦ Институт иммунологии Минздрава РФ, Москва;

** Сибирский государственный медицинский университет, Томск

**SERETID: ACHIEVING THE BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND IMPROVING
THE PATIENTS' QUALITY OF LIFE**

*N.I.Ilyina, F.M.Khanova, T.A.Chervinskaya, G.P.Bondareva, V.Z.Agranat,
Yu.A.Shashko, O.S.Kobyakova*

Summary

The aim of this study was to assess abilities to achieve the control of the disease and to improve the quality of life in moderate to severe bronchial asthma patients under the therapy with Seretid Multidisk. Twenty-four patients were examined, among them 12 were moderate and other 12 were severe asthmatics.

A dynamics of clinical symptoms, peakflowmetry and flow — volume loop parameters, forced expiratory volume values and daily need in β_2 -agonists were evaluated during the 12-week therapy with Seretid-Multidisk 50/250 mcg given in 1 dose twice a day to the 1st group patients and in 2 doses twice a day to the 2nd group patients. The hypothalamic, hypophysial and adrenal function (a morning serum cortifan level) and cardiac safety (an influence on the heart beat rate and arterial blood pressure) were also investigated. The quality of life was assessed using the general questionnaire SF36 and the special AQLQ.

The results demonstrated that the therapy with Seretid Multidisk led to a positive dynamics in PEF and FEV₁ values as well as to a reduction in clinical symptoms and exacerbation rate and to improvement in the quality of life. The safety testing did not reveal any significant systemic and cardiac adverse events.

So, the optimal control to the asthma is possible in moderate asthmatic patients. This fact provides Seretid to be recommended as the first line therapy for patients with uncontrolled asthma course.

Резюме

Целью исследования явилась оценка возможности достижения контроля заболевания и улучшения качества жизни пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения на фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском. Обследованы 24 больных: 12 со среднетяжелым и 12 с тяжелым течением заболевания.

Динамика клинических симптомов, пикфлоуметрии, показателей кривой поток-объем, форсированного выдоха и суточной потребности в β_2 -агонистах оценивалась в течение 12-недельного курса терапии серетидом мультидиском 50/250 мкг, который пациенты принимали 2 раза в день по 1 ингаляции в 1-й группе и по 2 ингаляции по 2-й. Также оценивалась функция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечник (уровень кортизола в сыворотке крови в утренние часы) и безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы (влияние на частоту сердечных сокращений и артериальное давление). Для оценки качества жизни использовали опросники — общий SF36 и специализированный AQLQ.

Полученные данные продемонстрировали, что назначение серетид мультидиска приводит не только к положительной динамике ПСВ и ОФВ₁, но и к клинически значимому уменьшению симптомов и частоты обострения заболевания, а также к улучшению качества жизни. Исследования безопасности препарата не обнаружили серьезных системных и кардиотоксических побочных эффектов.

Таким образом, достижение целей оптимального контроля астмы возможно у большинства больных со среднетяжелой бронхиальной астмой, что позволяет рекомендовать серетид в качестве препарата выбора при лечении больных с неконтролируемой астмой.

Основной целью лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижения контроля над заболеванием. Данные современных эпидемиологичес-

ких исследований *AIRE*, *AIA*, *AIRCEE* показали, что, несмотря на внедрение новых противоастматических средств, приблизительно у 70% больных

Таблица 1

Критерии оптимального контроля БА

Критерии по E.Bateman	Хорошо контролируемая БА	"Золотой стандарт"
Дневные симптомы	< 0,1	Нет
Ночные симптомы	< 0,05	Нет
Обострения	Нет	Нет
Потребность в бронхолитиках, доза/сутки	< 2	Нет
Обращение за неотложной помощью	Нет	Нет
Суточная лабильность бронхов, %	< 20	< 20
Среднесуточные значения пиковой скорости выдоха, %	> 80	> 85
Побочные эффекты препаратов	Нет	Нет

симптомы БА остаются. Отсутствие контроля над БА неуклонно ведет к прогрессированию болезни, увеличению числа тяжелых форм, инвалидизации больных, а также, что немаловажно, к снижению качества жизни (КЖ) пациента [3,5,12].

Критерии оптимального контроля над БА приведены в документе GINA [1]. Однако в исследовательской работе специалисты больше ориентированы на количественные характеристики контроля, предложенные E.Bateman [11]. Представленные в табл.1 критерии соответствуют высшему и среднему уровню контроля над БА.

В настоящее время все более очевидной становится высокая эффективность комбинированной терапии при отсутствии контроля над БА [10,13]. Концепция комбинированной терапии основана на преимуществе дополнительного (аддитивного) эффекта пролонгированных β_2 -агонистов перед удвоением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [17]. Первым препаратом комбинированного действия, сочетающим флутиказона пропионат (ФП) и сальметерола ксинафоат в одном ингаляторе, является серетид мультидиск ("GlaxoSmithKline") [6].

Для оценки эффективности современных методов ведения больных с неконтролируемой БА рекомендовано использовать динамику показателей, характеризующих КЖ [7,14,16,18]. Сегодня стало очевидным, что субъективное мнение болеющего человека столь же ценно, как и показатели лабораторных и инструментальных методов исследования. КЖ прежде всего оценивается при определении оптимальных лечебных программ в свете их эффективности и безопасности.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности достижения контроля и улучшения КЖ

у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения на фоне комбинированной терапии серетидом мультидиск.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 больных атопической БА (19 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 17 до 52 лет с длительностью заболевания от 2 до 30 лет. Пациенты были разделены на две основные группы. 1-я группа ($n=12$) — больные БА средней степени тяжести, 2-я группа ($n=12$) — тяжелой.

Диагностика БА осуществлялась в соответствии с рекомендациями Совместного доклада ВОЗ и Национального института сердца, легких, крови "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [1] и Руководства для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [2].

При аллергологическом обследовании у всех больных выявлена сенсибилизация к домашней пыли с круглогодичными проявлениями болезни, у 6 (25%) — сенсибилизация к пыльцевым аллергенам. В связи с этим для исключения влияния сезонных факторов исследование проводилось с октября по февраль.

До включения в группу исследования пациенты находились на оптимальной базисной терапии иГКС в течение 3–5 лет. Так, дозы иГКС при среднетяжелой БА составили 800–1000 мкг по беклометазону дипропионату (БДП) в сутки; при тяжелой БА — 1500–2000 мкг по БДП. У троих пациентов данной группы в анамнезе отмечался беспорядочный прием системных глюкокортикостероидов (сГКС). Однако, несмотря на адекватную предшествующую базисную терапию, в обеих группах не был достигнут контроль БА.

В исследование не включались пациенты, которые находились в периоде обострения БА при первоначальном обследовании или имели сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации; или применяли в течение последнего месяца сГКС, препараты теофиллина и пролонгированные бронхолитики.

Клиническое исследование соответствовало следующей схеме: 2-недельный вводный период, когда пациенты получали "привычное" неизменное в течение последних 4 нед лечение, и 12-недельный основной курс лечения. В качестве базисной терапии применяли комбинированный препарат серетид 50/250 два раза в сутки (утром и вечером) с помощью порошкового ингалятора мультидиск. В 1-й группе серетид мультидиск назначали в суточной дозе 500 мкг по ФП, во 2-й группе — в дозе 1000 мкг по ФП. Симптоматическая терапия β_2 -агонистами короткого действия использовалась в режиме "по требованию".

Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражалась динамика дневных и ночных симптомов астмы, суточная потребность β_2 -агонистов короткого действия, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии (измере-

ния ПСВ с регистрацией наилучших показателей). В дневниках отмечали также нежелательные явления, связанные с терапией, если они были.

На этапах 4 и 12 нед от начала терапии проводилась оценка:

- эффективности лечения по шкале *Bateman*;
- безопасности по субъективным и объективным критериям, мониторингованию ЧСС, АД, ЭКГ и динамике базального уровня кортизола;
- КЖ пациентов по результатам опросников — общего SF36 и специализированного AQLQ.

Эффективность

В результате проведенного исследования выявлено, что к окончанию 4-й недели лечения в 1-й группе пациентов, получавших серетид мультидиск в дозе 500 мкг/сут по ФП, отмечалась достоверная положительная динамика по всем критериям контроля (табл.2). Пропорционально снижалась потребность в использовании короткодействующих бронхолитиков в сутки, возросло число бессимптомных дней. К окончанию 12-й недели терапии полностью отсутствовали потребность в β_2 -агонистах короткого действия, дневные и ночные симптомы, что подтверждается количеством бессимптомных дней (табл.3). Значения ПСВ к концу лечения повысились до нормальных величин, а вариабельность ПСВ снизилась в 10 раз. Следовательно, использование серетид мультидиска обеспечило "золотой стандарт" контроля над БА спустя 12 нед после начала лечения у всех пациентов со среднетяжелой БА.

Анализ результатов исследования во 2-й группе с позиции достижения контроля показал, что 4-недельный курс терапии серетидом мультидиск в дозе 1000 мкг по ФП привел к значительному улучшению всех показателей, хотя по критериям *Bateman* контроль оценивался как недостаточный. К концу 3-го месяца терапии у части пациентов данной группы удалось приблизиться к контролю только по 7 из 8 критериев. Число ночных симптомов превышало мак-

Таблица 2

Динамика клинико-функциональных показателей на фоне терапии серетидом мультидиск в 1-й группе

Показатель	Исходно	Через 4 нед	Через 12 нед
Дневные симптомы, баллы	2,5	0	0
Ночные симптомы, баллы	1,9	1,4	0
Потребность в β_2 -агонистах, инг/сут	6,3	1,2	0
Количество бессимптомных дней	2,3	22,8	30
ПСВ, %	69,9	86,5	94,7
Вариабельность ПСВ, %	25	10	2,6

Таблица 3

Динамика клинико-функциональных показателей на фоне терапии серетидом мультидиск во 2-й группе

Показатель	Исходно	Через 4 нед	Через 12 нед
Дневные симптомы, баллы	2,6	1,5	0
Ночные симптомы, баллы	2,9	1,1	0,1
Потребность в β_2 -агонистах, инг/сут	7,7	4,7	1,4
Количество бессимптомных дней	0	10,2	26,4
ПСВ, %	58,4	81,3	85,9
Вариабельность ПСВ, %	33	14,3	6,3

симально допустимый уровень и составляло 0,1 балла вместо 0,05. Несмотря на столь высокие требования к контролю заболевания, подавляющее большинство пациентов с тяжелой БА достигли стандарта "хорошо контролируемой астмы" через 12 нед от начала приема серетид мультидиска (табл.3).

Таким образом, все пациенты со среднетяжелой БА и 86% с тяжелой достигли оптимального контроля над заболеванием в результате применения комбинированной терапии.

Несомненно, что одним из важных факторов достижения контроля у больных, включенных в исследование, было повышение приверженности к рекомендуемой терапии [8]. В нашем исследовании влияние на комплаенс, несомненно, оказал уникальный способ доставки лекарственного препарата — мультидиск. Большинство пациентов сошлись во мнении, что мультидиск имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими системами доставки. Так, мультидиск был особенно высоко оценен по таким свойствам, как простота в обращении, отсутствие необходимости синхронизации вдоха и нажатия на рычажок, наличие



Рис.1. Концентрация кортизола в сыворотке крови.

* — $p < 0,05$.

счетчика доз. Кроме того, уменьшалось общее количество и кратность ингаляций в течение суток.

Безопасность

Поскольку серетид мультидиск содержит сальметерол и ФП, исследование влияния комбинированной терапии на сердечно-сосудистую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы представлялось целесообразным [4,9,15]. Такие показатели, как ЧСС и АД, не претерпевали достоверных изменений на фоне проводимой терапии. Проявлений кардиотоксического действия (нарушений сердечного ритма, изменений комплекса Q-T по ЭКГ) не было зарегистрировано. Исследования базального уровня кортизола до и после лечения серетидом мультидиском показало, что у всех пациентов уровень кортизола был в пределах нормы (рис.1). Среди незначитель-



Рис.2. Влияние БА на КЖ больных (по SF36).

* — $p < 0,05$.

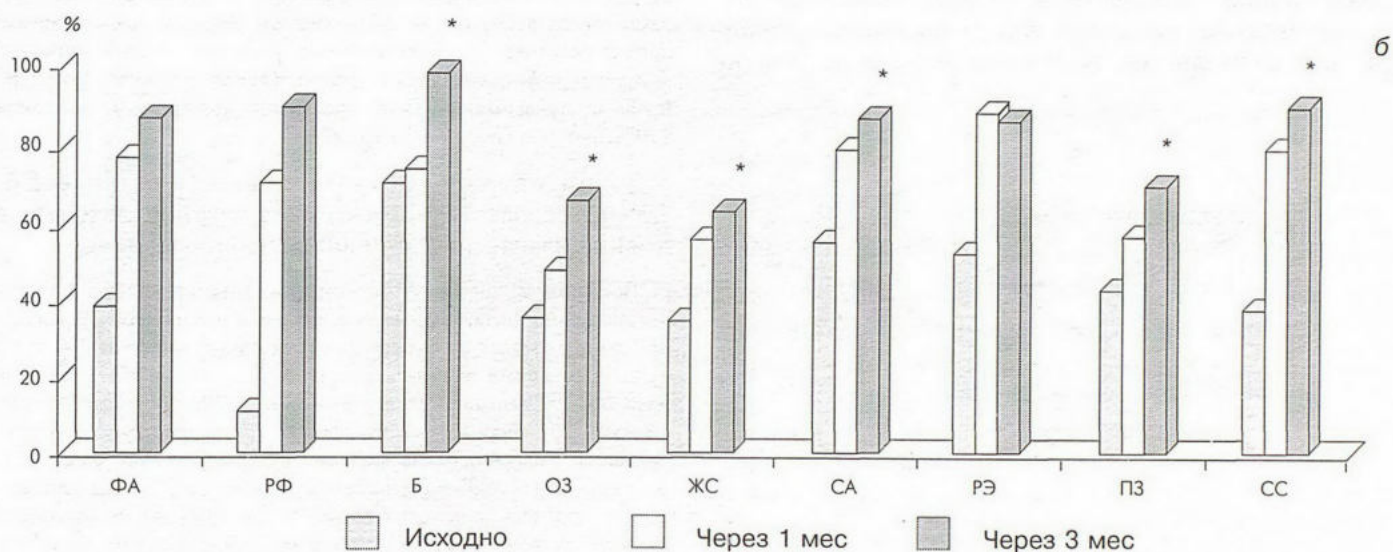
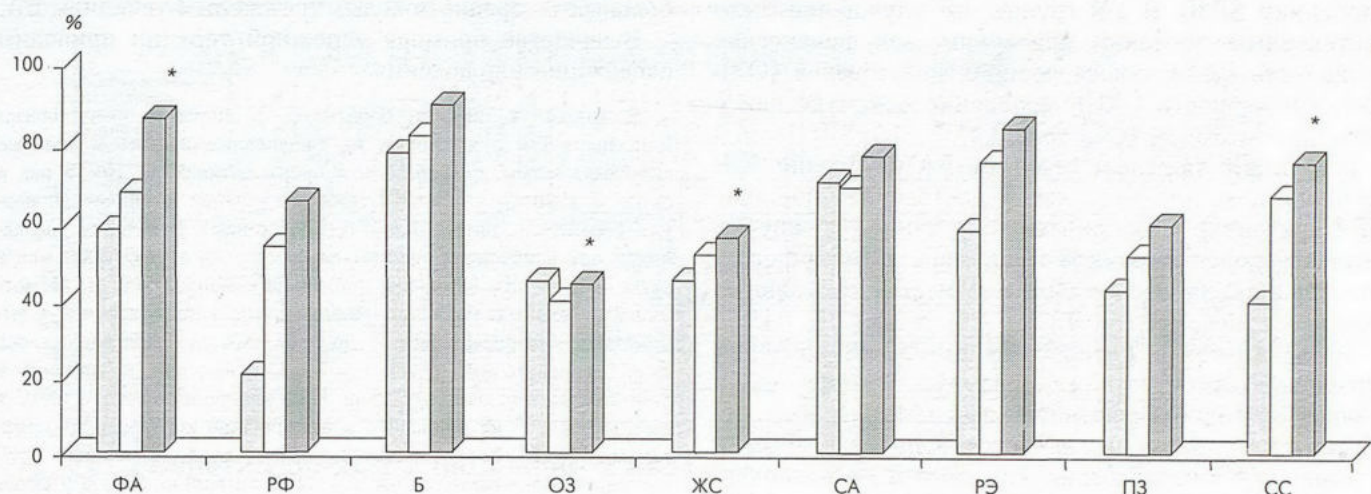


Рис.3. Влияние терапии серетидом мультидиском на КЖ больных БА (по SF36). а: среднетяжелая астма — 1-я группа. б: тяжелая астма — 2-я группа.

* — $p < 0,05$.

ных нежелательных явлений отмечались осиплость голоса (2 пациента), раздражение слизистой глотки (2 пациента), которые во всех случаях были кратковременными и прошли самостоятельно.

Качество жизни

Результаты анализа КЖ с помощью общего опросника SF36 продемонстрировали, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось исходно резкое снижение всех показателей (рис.2). Особенно это касалось значительного повышения роли физических (РФ) и эмоциональных проблем (РЭ) в ограничении жизнедеятельности. Были зафиксированы также низкие жизнеспособность (ЖС), общее восприятие здоровья (ОЗ) и ухудшение самочувствия за год (СС).

На фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском к концу 3-го месяца лечения в обеих группах выявлено улучшение всех критериев КЖ по опроснику SF36. В 1-й группе это улучшение было достоверным по таким критериям, как физическая активность (ФА), общее восприятие здоровья (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), сравнение самочувствия с предыдущим годом (СС) (рис.3,а).

В группе с тяжелым течением БА улучшение КЖ было намного значительнее и достовернее по большинству критериев. Дополнительно в данной группе отмечалось более выраженное влияние комбинированной терапии на психоэмоциональную и социальную сферы больного (рис.3,б).

Представляется интересным динамика критерия "сравнение самочувствия с предыдущим годом" (СС). Данный критерий, чувствительный только при непрогнозируемой ситуации, является дополнительным и учитывается в исследованиях, направленных на оценку эффективности нового лечения для больного. Настоящее исследование, несмотря на небольшой срок, продемонстрировало, что даже за 3 мес оценка своего состояния у пациентов достоверно улучшалась.

Применение опросника AQLQ позволило обнаружить значительное улучшение КЖ на фоне терапии

серетидом мультидиском, хотя исходные показатели КЖ пациентов 1-й и 2-й групп были значительно сниженными по сравнению с расчетным максимумом. Улучшение КЖ произошло за счет всех компонентов: снизилась выраженность симптомов, повысился эмоциональный тонус, уменьшились ограничения, связанные с физической активностью и воздействием факторов окружающей среды. Интегративная шкала "общее качество жизни" (ОКЖ) наглядно продемонстрировала как комбинированная терапия серетидом мультидиском приводит к достоверному повышению уровня КЖ уже на 3-й день лечения с сохранением положительной динамики в течение последующих 3 мес (рис.4).

ОКЖ — свободный показатель КЖ

Таким образом, применение серетидом мультидиском сопровождалось существенным повышением КЖ больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

В качестве примера успешной терапии приводим следующие наблюдения.

Больная А., 28 лет, обратилась в Институт иммунологии Минздрава РФ с жалобами на ежедневные ночные и дневные симптомы астмы, потребность в бронхолитиках до 10–15 раз в сутки. С 1998 г. страдает БА тяжелого течения, атопической формой (сенсibilизация к бытовым аллергенам). В течение последних 2 лет непрерывно принимала фликсотид в дозе 1000 мкг в сутки. По данным анамнеза, дневников самонаблюдения, несмотря на проводимую базисную терапию, у больной сохранялись выраженная гиперреактивность бронхов, которая подтверждалась 60% среднесуточным разбросом ПСВ, и высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Назначение высоких доз ИГКС у данной больной не приводило к достижению контроля над симптомами (рис.5). Больной была назначена комбинированная терапия серетидом мультидиском 250/50 2 ингаляции 2 раза в сутки (1000 мкг по ФП в сутки), на фоне которой уже через 10 дней полностью отсутствовали дневные и ночные симптомы астмы, а также потребность в бронхолитиках короткого действия. ПСВ достигла 79% от должного, однако разброс ПСВ в течение суток оставался значительным — 50% (рис.6). Через 2 мес от начала приема серетидом мультидиском наряду с положительной клинической динамикой отмечалась и положительная динамика функциональных показателей: ПСВ превысила должные и составила 110%, разброс ПСВ — 7% (рис.7).

Таким образом, получен полный контроль БА. Для этого потребовалось смена тактики лечения, а именно назначение комбинированной терапии.

Больная В., 40 лет, 36 лет страдает среднетяжелой БА атопической формы (сенсibilизация к бытовым аллергенам). В последний год находилась на поддерживающей дозе фликсотидом 750 мкг в сутки. По данным анамнеза особенностью течения БА у больной являлось утяжеление заболевания в предменструальный период, которое характеризовалось учащением приступов удушья, усугублением признаков бронхиальной обструкции на спирограмме и даже развитием в 1995 г. астматического статуса в предменструальный период. Прием высоких доз ИГКС (до 1500 мкг фликсотидом в сутки) в предменструальный период не предотвращал развития очередного обострения и не влиял на его тяжесть. У пациентки еще до появления субъективного и объективного предменструального утяжеления наблюдалось резкое снижение ПСВ, разброс достигал 40% (рис.8). Больной был назначен серетидом мультидиском 250/50 2

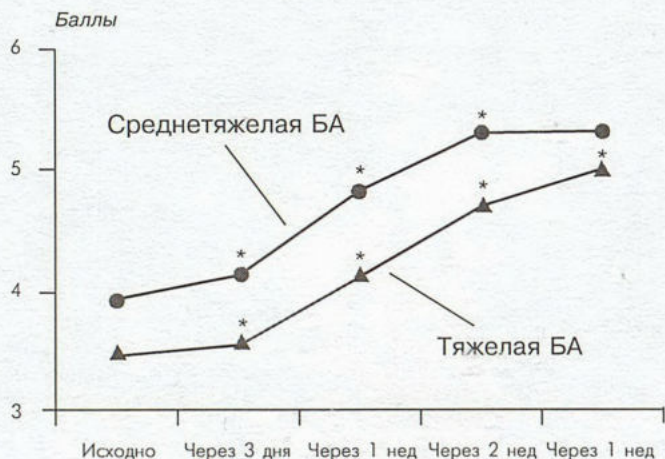


Рис.4. Влияние терапии серетидом мультидиском на КЖ больных БА (по AQLQ).

* — $p < 0,05$.

11. Bateman E. Simplifying asthma treatment. Berlin; 1999.
12. 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.
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: 219–222.
14. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffiths L.E. Measuring quality of life in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 832–838.
15. Markham A., Adkins J.C. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination review of use in the management of asthma. Pharmacoeconomics 2000; 105: 162–166.
16. Pedersen S., Byrne P.O. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroid in asthma. Eur. J. Allergy 1997; 52: 1–34.
17. Shrewsbury 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.
18. The WHOQOL Group. What quality of life? Wld Hlth Forum 1995; 8: 354–356.

Поступила 03.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.2–092–057:613.648

*С.Ю. Чикина, Т.Л. Пашкова, И.Д. Копылев, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова,
З.Р. Айсанов, А.Г. Чучалин*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 7-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва

**RESPIRATORY FUNCTIONAL STATUS OF CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS:
RESULTS OF 7-YEAR OBSERVATION**

*S.Yu.Chikina, T.L.Pashkova, I.D.Kopylev, A.L.Chernyaev, M.V.Samsonova,
Z.R.Aisanov, A.G.Chuchalin*

Summary

We assessed results of 7-year monitoring of lung function in 33 Chernobyl accident liquidators using spirometry, bodyplethysmography, lung diffusion capacity test, BAL cytology, and lung tissue biopsy. Among them 20 patients were treated since 1993, 13 patients were not treated. All the treated patients initially showed normal lung function values, but now 9 of them have kept normal flow rate values (the 1st group). Ten others developed bronchial obstruction (the 2nd group). The untreated patients (the 3rd group) had airflow limitation starting the observation. The 2nd group patients reduced their FVC from 4.67 ± 0.15 in 1993 to 3.52 ± 0.16 L in 2000 and FEV₁ from 3.69 ± 0.15 to 2.72 ± 0.17 L ($p < 0.02$). The average FEV₁ annual decline was 71.16 ± 36.58 mL for the 1st group and 127.8 ± 44.51 mL for the 2nd group. Lung volume parameters were normal in all the groups and did not change significantly. A number of alveolar macrophages containing Chernobyl dust particles decreased reliably in the 1st group: from $n 24.65 \pm 5.18\%$ in 1993 to $6.0 \pm 2.42\%$ in 2000 ($p < 0.05$), but not reliably in the 2nd group (from $17.83 \pm 4.24\%$ in 1993 to $3.33 \pm 2.16\%$ in 2000). The 3rd group patients has greatly less amount of such macrophages in spite of the absence of the therapy. Focal pulmonary fibrosis was revealed in 5 patients of the 1st group (55.6%), 4 patients of the 2nd group (36.4%) and 2 patients of the 3rd group (15.4%, $p < 0.025$) without any X-ray features of lung fibrosis.

Thus, 73% of persons had exposed to inhaled radionuclides developed lung function disorders which greatly and progressively impair. A number of laden alveolar macrophages reduces over time without any eliminating treatment. Initial elimination rate of radionuclides provides a severity of delayed bronchial obstruction. Bronchial obstruction occurs less frequently and severe under the eliminating therapy. Focal pulmonary fibrosis at the initial stage does not influence the respiratory functional status probably due to its small size.

Резюме

Мы проанализировали нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) в динамике за 7 лет у 33 мужчин, участвовавших в ликвидационных работах на ЧАЭС в 1986–1988 гг. и в настоящее время страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями. Из них 20 человек на протяжении 7 лет получали лечение, направленное на элиминацию радионуклидов из бронхоальвеолярного пространства. Данное исследование включало спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной