

*М.В.Шеянов, С.И.Овчаренко, В.И.Маколкин*

## ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней № 1 1-го лечебного факультета ММА им.И.М.Сеченова

### EFFECT OF CORTICOSTEROID THERAPY ON POSTPONED OUTCOMES OF BRONCHIAL ASTHMA

*M.V.Sheyanov, S.I.Ovcharenko, V.I.Makolkin*

#### Summary

Postponed outcomes of bronchial asthma were studied in 55 patients by urgent method. During 5—10 years, continuous therapy with inhalation corticosteroids (CS) as well as in combination with oral ones was prescribed to 17 patients (group A). Ten patients were medicated with CS episodically (group B), and 28 patients weren't medicated with CS (control group). Ten year survival without fatal outcome (death, hazardous to life state development, invalidisation due to bronchial asthma) was  $76\pm 10\%$  in the A group,  $23\pm 10\%$  in the B one, and  $42\pm 9\%$  in the control one ( $p_{A-B} < 0.05$ ;  $p_{A-C} < 0.05$ ;  $p_{B-C} > 0.05$ ). The most of cases of unfavourable bronchial asthma outcomes in the A group were noted during the first year of the CS therapy use. The obtained results allow to consider that a) prolonged continuous CS therapy enable to improve the postponed prognosis of bronchial asthma; b) defensive CS action develops gradually; c) irregular CS use does not improve the postponed prognosis of bronchial asthma; d) antiinflammation CS therapy absence is matched by high frequency of postponed unfavourable outcomes (up to 50%).

#### Резюме

Актуальным методом изучены отдаленные исходы бронхиальной астмы (БА) у 55 пациентов. Непрерывную терапию кортикостероидами (КС) ингаляционно, внутрь или в комбинации в течение 5—10 лет получали 17 больных (группа А), 10 больных получали КС нерегулярно (группа Б), у 28 пациентов терапия КС не проводилась. Десятилетняя выживаемость без наступления неблагоприятного исхода болезни (смерть от БА, развитие угрожающих жизни состояний, инвалидизация в связи с БА) составила в группе А  $76\pm 10\%$ , в группе Б —  $23\pm 10\%$ , в группе В —  $42\pm 9\%$  ( $p_{A-B} < 0,05$ ,  $p_{A-B} < 0,05$ ,  $p_{B-B} > 0,05$ ). Наибольшее число неблагоприятных исходов БА в группе А отмечено в течение первого года терапии КС. Полученные результаты позволяют предположить, что а) долгосрочная непрерывная терапия КС способна улучшить отдаленный прогноз при БА; б) защитное действие КС развивается постепенно; в) нерегулярное применение КС не улучшает отдаленный прогноз БА; г) отсутствие противовоспалительной терапии КС ассоциируется с высокой частотой отдаленных неблагоприятных исходов БА (до 50%).

В основу современных национальных и международных рекомендаций по лечению бронхиальной астмы (БА) положен принцип раннего и длительного применения ингаляционных кортикостероидов (КС) [2,10,15,16]. В ряде исследований было показано, что при этом заболевании системные [7,17,18] и ингаляционные КС [6,9,13,19] значительно превосходят бронхолитические препараты по клинической эффективности и воздействию на показатели функции внешнего дыхания. Однако прогностическая значимость долгосрочной кортикостероидной терапии в целом и длительного применения ингаляционных КС в частности до сих пор не уточнена. Не ясно, замедляют ли эти методы лечения прогрессирование БА и улучшают ли они ее отдаленные исходы. Нет уверенности в том, что непрерывная долгосрочная терапия КС имеет более благоприятное соотношение риск/эффект и

стоимость/эффект, чем курсовое применение стероидов при обострениях болезни, эпизодическое применение КС или лечение только бронхолитическими препаратами.

Опубликованы лишь единичные исследования, посвященные отдаленным результатам стероидной терапии при БА [6,8,19]. При неоспоримой ценности полученных данных эти работы имеют ряд ограничений. Наиболее существенные из них — недостаточная для обсуждаемого заболевания продолжительность наблюдения (не более 2 лет) и отсутствие анализа летальности и развития угрожающих жизни состояний на фоне терапии КС.

Целью данной работы было изучение влияния долгосрочной (продолжительностью от 5 до 10 лет) терапии ингаляционными и/или пероральными КС на отдаленные исходы бронхиальной астмы.



Исследование проведено ретроспективным методом в связи с невозможностью по этическим соображениям формирования плацебо-группы для столь длительного проспективного наблюдения.

Для проведения исследования были отобраны истории 60 больных БА (23 мужчины и 37 женщин) в возрасте 18—66 лет (средний возраст 44,5 года), находившихся на лечении в факультетской терапевтической клинике ММА им.И.М.Сеченова с 1984 по 1988 год. БА диагностировали в соответствии с общеизвестными рекомендациями [1]. В число критериев отбора пациентов включалось отсутствие инвалидности на начало периода наблюдения. По прошествии 5—10 лет (на январь 1994 г.) все пациенты были приглашены в клинику для осмотра, выяснения схемы проводившейся терапии и установления отдаленного исхода заболевания. Судьба 4 больных и/или схема их терапии остались неизвестными, 1 пациент умер от злокачественного новообразования, в связи с этим последние 5 пациентов были исключены из дальнейшего рассмотрения. Из оставшихся 55 больных 3 умерли (причиной смерти послужила БА), 52 — остались живы и прошли осмотр в клинике.

Отдаленный исход заболевания определялся путем расспроса пациентов (или их родственников при летальном исходе) и анализа медицинской документации. Он считался неблагоприятным в случаях: а) смерти больного от БА, б) развития у него за период наблюдения угрожающих жизни состояний и в) резкого снижения качества жизни, приводящего к нетрудоспособности и социально-психологической дезадаптации (что определялось по наличию инвалидности). В качестве угрожающих жизни состояний рассматривались тяжелые длительные приступы бронхиальной астмы, резистентные к активной бронхолитической терапии и сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью, респираторным ацидозом, гипоксемией и гиперкапнией ( $pCO_2 > 45$  мм рт.ст. при отсутствии хронической гиперкапнии). При отсутствии за период наблюдения указанных событий исход БА считался благоприятным. Если у пациентов развивались повторно такие состояния, учитывалось лишь первое из них. При наличии нескольких признаков неблагоприятного исхода (например, угрожающее жизни состояние и инвалидизация), наступивших в разное время, учитывалось хронологически первое событие.

После выяснения схемы лечения за исследуемый период пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия и режима терапии КС. В настоящем исследовании с учетом неизбежности применения у многих больных за столь длительный срок пероральных стероидов было признано возможным объединить в одну группу пациентов, применявших КС ингаляционно, внутрь и в сочетании. При этом исходили из допущения об однонаправленном влиянии системных и ингаляционных КС на течение БА, основанного на сходстве их структуры, известных механизмов действия и клинических эффектов.

В группу А вошли 17 пациентов, непрерывно принимавших КС внутрь, ингаляционно или в сочетании не

Т а б л и ц а 1

Основные характеристики пациентов в группах с различным характером кортикостероидной терапии

| Характеристики                   | Группа А | Группа Б | Группа В |
|----------------------------------|----------|----------|----------|
| Количество больных               | 17       | 10       | 28       |
| Возраст, годы                    |          |          |          |
| средний                          | 47,6     | 44,3     | 43,0     |
| диапазон                         | 26—64    | 38—53    | 18—66    |
| Пол, % мужчин                    | 29       | 30       | 54       |
| Течение заболевания, % больных   |          |          |          |
| легкое                           | 6        | 20       | 25       |
| средней тяжести                  | 59       | 60       | 71       |
| тяжелое                          | 35       | 20       | 4        |
| FEV <sub>1</sub> , % от должного |          |          |          |
| средний                          | 60       | 61       | 53*,**   |
| диапазон                         | 43—105   | 24—87    | 31—85    |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различия: звездочка р<sub>А-В</sub>>0,05; две звездочки р<sub>Б-В</sub>>0,05

менее 5 лет. Из них 8 (47%) получали ингаляционную терапию беклометазона дипропионатом, 5 (29%) принимали КС внутрь (преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон), 4 (24%) получали сочетанную терапию беклометазоном и пероральными стероидами (преднизолон, метилпреднизолон). Доза КС внутрь составляла от 2,5 мг/сут до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон (средняя доза 5,25 мг/сут), суточная доза ингаляционных стероидов составляла от 200 мкг до 800 мкг (в среднем 450 мкг/сут) при монотерапии и от 100 до 300 мкг/сут (в среднем 200 мкг/сут) при сочетанном применении ингаляционных и пероральных стероидов.

В группу Б вошли 10 больных, у которых терапия КС проводилась нерегулярно (курсы ингаляционных, пероральных и парентерально вводимых стероидов различной продолжительности и в разных сочетаниях с полной отменой, нерегулярный прием КС, назначенных для постоянного применения). Продолжитель-

Т а б л и ц а 2

Особенности медикаментозной терапии, проводившейся у пациентов наблюдаемых групп

| Применение медикаментов, %                | Группа А | Группа Б | Группа В |
|-------------------------------------------|----------|----------|----------|
| Ингаляционных стероидов                   | 71       | 80       | 0        |
| Пероральных стероидов                     | 53       | 50       | 0        |
| Ингаляционных $\beta_2$ -симпатомиметиков | 82       | 90       | 86       |
| Пероральных симпатомиметиков              | 12       | 20       | 14       |
| Препаратов теофиллина                     | 65       | 50       | 50       |
| Динатрия кромогликата                     | 0        | 0        | 0        |



ность курсов, дозы и способы введения препаратов в этой группе варьировали в широких пределах.

В группу В вошли 28 пациентов, у которых за период наблюдения терапия КС не проводилась.

Основные характеристики пациентов и особенности медикаментозной терапии в группах А—В приведены в табл.1 и 2.

В каждой из групп была изучена выживаемость без наступления неблагоприятного исхода заболевания актуариальным методом по *Kaplan* и *Meier* [12]. Проверка достоверности различий в функции выживаемости между группами проводилась с использованием *Log-Rank Test*. Различие считалось достоверным при значении  $p < 0,05$ .

Основные показатели выживаемости без неблагоприятного исхода в группах А—В представлены в табл.3. Кривые выживаемости больных групп А—В изображены на рисунке.

Как следует из представленных результатов, пятилетняя и десятилетняя выживаемость больных без наступления неблагоприятного исхода была максимальной в группе А, т.е. среди получавших регулярную терапию КС, и составила  $82 \pm 9\%$  и  $76 \pm 10\%$ , соответственно. Она достоверно и значительно превышала аналогичные показатели в группах Б и В ( $p_{А-Б}=0,02$ ,  $p_{А-В}=0,02$ ) — см. рис. и табл.3. В группах А и В различалась также структура неблагоприятных исходов: смертность отсутствовала в группе А при трех летальных исходах в группе В наблюдавшейся выборки.

Не найдено достоверных различий в выживаемости без неблагоприятных исходов у больных, нерегулярно

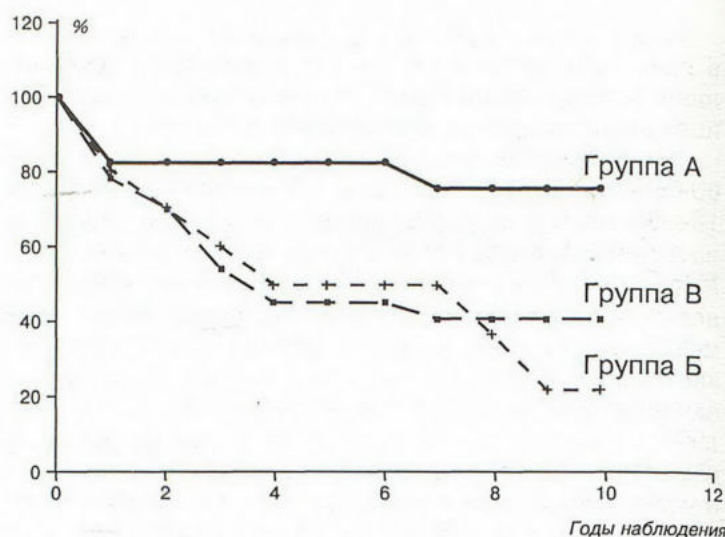


Рис. Накопленная выживаемость больных бронхиальной астмой без наступления неблагоприятного исхода в группах с различным характером стероидной терапии.

получавших КС (5 лет —  $50 \pm 14\%$ , 10 лет —  $23 \pm 10\%$ ) и совсем их не получавших (5 лет —  $50 \pm 9\%$ , 10 лет —  $42 \pm 9\%$ ,  $p_{Б-В}=0,40$ ). Отмечена тенденция (статистически не достоверная) к худшей выживаемости в отдаленном периоде пациентов, у которых стероидная терапия проводилась курсами или нерегулярно (см.рис.). Следует, однако, отметить, что из-за небольшого количества больных, наблюдавшихся в группе Б более 8 лет, показатели десятилетней выживаемости пациентов без неблагоприятных исходов в этой группе следует оценивать с осторожностью.

Полученные нами данные свидетельствуют о достоверном и значительном снижении риска отдаленных неблагоприятных исходов у больных БА на фоне длительной и непрерывной терапии КС. Результаты ряда исследований позволяют связать выявленное долгосрочное протективное действие КС с их противовоспалительной активностью и способностью индуцировать репаративные процессы в нижних дыхательных путях [5,11,13]. Так, можно предположить, что длительное применение КС предотвращает развитие угрожающих жизни состояний и фатальных обострений БА за счет предупреждения и подавления острых вспышек эндо-бронхиального воспаления. Уменьшение активности “фоновое” воспалительного процесса в нижних дыхательных путях на фоне терапии КС [5,11,13] приводит к стабильному улучшению клинических и функциональных показателей [6,19] и, возможно, замедлению необратимых морфофункциональных изменений в нижних дыхательных путях [14]. В конечном итоге предотвращается или замедляется развитие дыхательной недостаточности и резкое снижение качества жизни пациентов.

Особое значение имеет обсуждение схем применения КС при БА. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что наименьший риск отдаленного неблагоприятного исхода при БА обеспечивает непрерывная и продолжительная кортикостероидная терапия. И в то же время курсовое, нерегулярное или

Т а б л и ц а 3

Основные показатели выживаемости больных бронхиальной астмой без развития неблагоприятного исхода в группах с различным характером стероидной терапии

| Показатели                                                           | Группа А         | Группа Б          | Группа В   |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------|
| Общее число неблагоприятных исходов                                  | 4                | 8                 | 16         |
| Число летальных исходов                                              | 0                | 0                 | 3 (19%)    |
| Число случаев угрожающих жизни состояний                             | 3 (75%)          | 6 (75%)           | 10 (62%)   |
| Инвалидизация                                                        | 1 (25%)          | 2 (25%)           | 3 (19%)    |
| Накопленная пятилетняя выживаемость без неблагоприятных исходов, %   | $82 \pm 9^{**}$  | $50 \pm 14^{***}$ | $50 \pm 9$ |
| Накопленная десятилетняя выживаемость без неблагоприятных исходов, % | $76 \pm 10^{**}$ | $23 \pm 10^{***}$ | $42 \pm 9$ |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий между группами: звездочка  $p_{А-Б} < 0,05$ ; две звездочки  $p_{А-В} < 0,05$ ; три звездочки  $p_{Б-В} > 0,05$ .



эпизодическое применение КС, несмотря на часто выраженный немедленный терапевтический эффект, не оказывает благоприятного влияния на течение и отдаленные исходы болезни и не имеет преимуществ перед бронхолитической терапией в плане влияния на прогноз.

Среди неблагоприятных исходов в группе Б значительная доля приходится на угрожающие жизни состояния, развившиеся после внезапного прекращения пероральной стероидной терапии или слишком быстрого снижения ее доз. Это еще раз подчеркивает необходимость строгого соблюдения больными рекомендованного врачом режима приема таблетированных КС. Единственно реальным способом достижения этой цели, на наш взгляд, является обучение пациентов и формирование у них осознанного подхода к лечению. С другой стороны, 50% угрожающих жизни состояний у больных группы Б не могут быть объяснены синдромом отмены стероидов. Можно предположить, что подобные осложнения возникают вследствие недостаточного защитного действия КС при отсутствии их стабильной активности в слизистой оболочке дыхательных путей.

Анализ неблагоприятных исходов у больных группы А показал, что наибольшее их число приходится на первый год наблюдения, который одновременно был первым годом терапии КС у большинства из этих пациентов. В дальнейшем вероятность неблагоприятного исхода в этой группе отсутствовала или была минимальной. Погодовой риск неблагоприятного исхода в группах Б и В был более монотонным. Эти данные позволяют высказать предположение о наличии "латентного периода" продолжительностью около года в протективном действии КС. Немедленное улучшение в клиническом статусе после начала применения этих препаратов, по-видимому, еще не свидетельствует об адекватной защищенности пациента от внезапной тяжелой атаки болезни.

Ключ к пониманию подобной фазности в развитии эффекта КС, возможно, лежит в последовательности и характере морфологических изменений, происходящих в дыхательных путях при их применении. Результаты ряда исследований [3—5] позволяют предположить, что в основе отмеченных закономерностей в динамике неблагоприятных исходов в группе А лежит сохраняющийся на начальных этапах стероидной терапии потенциал для развертывания ранних астматических реакций, которые клинически могут проявить себя в виде тяжелой атаки бронхиальной астмы. Потенциал для возникновения тяжелых обострений, запускаемых по механизму ранней астматической реакции, по-видимому, может сохраняться и при нерегулярном применении КС, с чем может быть связана высокая частота этих обострений у пациентов группы Б. Кроме того, у пациентов группы Б можно ожидать и большей выраженности поздних астматических реакций за счет недостаточности подавляющего действия стероидов на эндобронхиальное воспаление при нерегулярной терапии.

На основании полученных данных мы считаем возможным сделать следующие выводы:

1. Долгосрочная непрерывная терапия кортикостероидами способна улучшить отдаленный прогноз при БА, предотвращая летальность, развитие угрожающих жизни состояний, улучшая качество жизни пациентов и предупреждая инвалидизацию.

2. Защитное действие кортикостероидов развивается постепенно и становится ощутимым ко второму году лечения.

3. Протективный эффект кортикостероидов при БА в полной мере реализуется только при продолжительном и непрерывном их применении. Нерегулярное или непродолжительное лечение кортикостероидами не улучшает отдаленный исход БА и может в ряде случаев провоцировать фатальные или угрожающие жизни обострения болезни.

4. Отсутствие противовоспалительной терапии кортикостероидами ассоциируется с высокой частотой (до 50%) отдаленных неблагоприятных исходов БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.225—243.
2. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults, I: chronic persistent asthma // *Br. Med. J.*— 1990.— Vol.301.— P.651—653.
3. Burge P.S., Efthimiou J., Turner-Warwick M., Nelmes P.T.J. // *Clin. Allergy.*— 1982.— Vol.12.— P.523—531.
4. Cohan V.L., Undem B.J., Fox C.C. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.140.— P.951—954.
5. Diukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M. et al. // *Ibid.*— 1992.— Vol.145.— P.669—674.
6. Dompeling E., van Schayck C.P., van Grunsven P.M. et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol.118.— P.770—778.
7. Ellul-Micallef R., Borthwick R.C., McHardy G.J.R. // *Clin. Sci.*— 1974.— Vol.47.— P.105—117.
8. Ernst P., Spitzer W.O., Suissa S. et al. // *J. Am. Med. Assoc.*— 1992.— Vol.268.— P.3462—3464.
9. Haakhtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol.325.— P.388—392.
10. International consensus report on diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.601—641.
11. Jeffery P.K., Godfrey R.W., Adelroth E. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145.— P.890—899.
12. Kaplan E.L., Meier P. // *J. Am. Stat. Assoc.*— 1958.— Vol.53.— P.457—481.
13. Laitinen L.A., Laitinen A., Haakhtela T. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.90.— P.32—42.
14. Lundgren R., Soderberg M., Horstedt P., Stenling R. // *Eur. Respir. J.*— 1988.— Vol.1.— P.883—889.
15. Medical Products Agency (Lakemedelsverket). Workshop: Pharmacological Treatment of Bronchial Asthma. II.— Uppsala, 1993.— P.1—186.
16. National Asthma Education Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.— Bethesda, 1991.— Publ.91—3042.
17. Phear D., Ball K., Page F. // *Lancet.*— 1960.— Vol.1.— P.139—141.
18. Rees H.A., Williams D.A. // *Br. Med. J.*— 1962.— Vol.1.— P.1575—1579.
19. van Essen-Zandvliet E.E., Hughes M.D., Waalkens H.J. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.547—554.