

Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов

Л.В.Лусс^{1,2}, Н.В.Шартанова¹, О.И.Сидорович¹, Е.Ф.Глушкова¹

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Информация об авторах

Лусс Людмила Васильевна — д. м. н., заведующая научно-консультативным отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 617-36-18; e-mail: instimmun@yandex.ru

Шартанова Наталия Валерьевна — д. м. н., заведующая поликлиническим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 612-99-70; e-mail: instimmun@yandex.ru

Сидорович Ольга Игоревна — к. м. н., старший научный сотрудник поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 618-87-97; e-mail: instimmun@yandex.ru

Глушкова Евгения Федоровна — врач аллерголог-иммунолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности 2 фиксированных комбинаций — Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия) и препарата сравнения Серетид® («ГлаксоСмитКляйн Фармасыютикалз С.А.», Польша). **Материалы и методы.** Для оценки эффективности и безопасности на базе нескольких российских клинических центров у пациентов ($n = 116$) с неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмой (БА) в течение 12 нед. проводилось клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Салтиказон®-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (сальметерол) + 125 мкг (флутиказон), в сравнении с разрешенным к медицинскому применению препаратом Серетид®, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (сальметерол) + 125 мкг (флутиказон). **Результаты.** У пациентов 2 групп (исследования и контрольной) с неконтролируемой и частично контролируемой БА продемонстрирована сходная динамика изменения первичного показателя эффективности (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) и его сопоставимые конечные значения, что подтверждает эквивалентную эффективность препарата Салтиказон®-аэронатив в сравнении с препаратом Серетид® по данному показателю. К концу исследования в обеих группах показатели пиковой скорости выдоха, уровня контроля над БА и качества жизни также улучшились. **Заключение.** Показана эквивалентная эффективность в сочетании с хорошим профилем безопасности препарата Салтиказон®-аэронатив, сравнимые с таковыми препарата Серетид®.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхиальная астма средней степени тяжести, Салтиказон®-аэронатив, сальметерол / флутиказон.

Для цитирования: Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 384–390. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-384-390

Basic therapy of uncontrolled and poorly controlled asthma: a comparison of Russian and foreign combined drugs

Lyudmila V. Luss^{1,2}, Nataliya V. Shartanova¹, Ol'ga I. Sidorovich¹, Evgeniya F. Glushkova¹

1 – Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia;

2 – A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Author information

Lyudmila V. Luss, Doctor of Medicine, Head of Research and Referral Division, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Allergology and Immunology, Therapeutic Faculty, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 617-36-18; e-mail: instimmun@yandex.ru

Nataliya V. Shartanova, Doctor of Medicine, Head of Outpatient Division, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 612-99-70; e-mail: instimmun@yandex.ru

Ol'ga I. Sidorovich, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Outpatient Division, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 618-87-97; e-mail: instimmun@yandex.ru

Evgeniya F. Glushkova, allergist and immunologist, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru

Abstract

The aim. This study was aimed at assessment of clinical efficacy, tolerability and safety of two fixed combinations: Salticasone® Aeronativ (salmeterol + fluticasone) 25/125 µg (Russia) compared to Seretide® 25/125 3 µg (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals C.A., Poland) in patients with uncontrolled and partly controlled asthma. **Methods.** This was a multicenter open randomized clinical trial involving two groups of patients at 1 : 1 ratio: patients treated with Salticasone® Aeronativ or Seretide®, two doses b.i.d. during 12 weeks. The primary endpoints were change in FEV₁ from the baseline to the end of the study and proportion of patients achieving good asthma control to the end of the study according to ACT questionnaire. The secondary endpoints were change in the peak expiratory flow rate from the baseline to the end of the study; the average daily number of inhalations of short-acting beta-agonists as needed according to the patient's diary; time to the first exacerbation of asthma; asthma control level according to ACT questionnaire; change in asthma control according to ACQ questionnaire; change in quality of life according to AQLQ questionnaire; number of asthma exacerbations or seek for emergency care during the study. **Results.** One hundred and sixteen patients were included in the study, 58 patients in each group. The maximal length of the therapy was 98 days. Two groups did not differ significantly in all the primary and secondary end-points at baseline or in 12 weeks of therapy. The peak expiratory flow rate, asthma control level and quality of life improved equally in both the groups to the end of the study. **Conclusion.** The Russian combined aerosol inhaler Salticasone® Aeronativ (salmeterol + fluticasone), 25/125 µg is equally effective as Seretide® 25/125 3 µg (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals C.A., Poland) in patients with uncontrolled and partly controlled asthma. Salticasone® Aeronativ has the similar safety profile and tolerability as Seretide®.

Key words: asthma, control, Salticasone® Aeronativ, salmeterol + fluticasone, fixed combination.

For citation: Luss L.V., Shartanova N.V., Sidorovich O.I., Glushkova E.F. Basic therapy of uncontrolled and poorly controlled asthma: a comparison of Russian and foreign combined drugs. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 384–390 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-384-390

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. БА страдают около 300 млн человек всех возрастов. Заболеваемость БА в разных странах составляет от 1 до 18 % населения (в России — 6,2 %) [1]. БА остается актуальной проблемой современной медицины с социальным аспектом, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти среди всех групп населения.

Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, что приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, в особенности по ночам или ранним утром. Эти симптомы связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией дыхательных путей (бронхиального дерева), частично обратимой — спонтанно или под влиянием лечения.

Основными группами лекарственных средств для лечения БА являются бронходилататоры, в т. ч. длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и их комбинации.

Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие иГКС и ДДБА, имеют определенные преимущества, поскольку иГКС потенцируют действие ДДБА и препятствуют снижению чувствительности β_2 -рецепторов. Эффект этой комбинации обусловлен не простой суммацией действий лекарственных компонентов, а их комплементарностью, что позволяет рассматривать их в качестве синергистов. Одной из комбинаций ДДБА и иГКС является известная комбинация салметерола и флутиказона [2].

Комбинация салметерола и флутиказона — один из препаратов выбора первой линии терапии у пациентов с БА, ранее не получавших ни один из компонентов данной комбинации. По данным контролируемых исследований [3, 4] показано, что введение таких препаратов с помощью одного ингалятора, со-

державшего фиксированную комбинацию, не менее эффективно, чем прием каждого препарата при помощи отдельных ингаляторов.

Ингаляционный путь введения медицинских аэрозолей является наиболее эффективным способом доставки лекарственных препаратов при заболеваниях легких: препарат непосредственно направляется к месту своего действия — в дыхательные пути пациента [5]. При приеме фиксированных комбинаций с помощью аэрозольных ингаляторов, наиболее удобных для пациентов, улучшается комплаентность (выполнение пациентами назначений врача); в этом случае прием ДДБА вместе с иГКС гарантирован [6].

Эффективность и безопасность использования комбинации салметерола и флутиказона для лечения БА доказаны и подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом применения в клинической практике, в т. ч. отечественной, — открытым несравнимым исследованием [7], выполненном в условиях реальной клинической практики, в котором пациенты ($n = 21$: 11 женщин, 10 мужчин) с диагнозом неконтролируемой БА средней степени тяжести в течение 3 мес. принимали в виде ингаляций комбинацию салметерола и флутиказона 50 / 250 мкг 2 раза в сутки (утром и вечером). Наряду с положительной динамикой клинических симптомов и снижением суточной потребности в короткодействующих агонистах β_2 -адренорецепторов (КДБА) у пациентов улучшились показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Увеличение значений динамических показателей легочной функции было наиболее выраженным по окончании 4-й недели лечения, в дальнейшем этот показатель оставался стабильным. Проявлений кардиотоксического действия (нарушений сердечного ритма, изменений отрезка QT на электрокардиограмме) не зарегистрировано. В числе незначительных побочных эффектов отмечались осиплость голоса ($n = 3$) и усиленное сердцебиение ($n = 1$). Во всех случаях эти явления были кратковременными и компенсировались самостоятельно [7].

БА гетерогенно проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений, причины возникновения заболевания, разнообразия клинических проявлений и ответа на скорпомощную и базисную терапию, поэтому персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является основной задачей на пути достижения контроля над заболеванием, поддержание которого и является основной целью терапии [8].

Таким образом, более широкое практическое применение комбинированного препарата салметерол + флутиказон при использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) врачами терапевтического профиля, наблюдающими пациентов с БА, будет способствовать лучшей комплаентности терапии и достижению стойкого контроля над заболеванием.

Значимым является вопрос и фактической ценовой доступности данного комбинированного препарата — салметерол + флутиказон (ДАИ) как в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов, так и наличия данного препарата в аптеках во всех регионах Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости применения у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА первого и единственного отечественного препарата Салтиказон®-аэронатив — салметерол + флутиказон (ДАИ) — в дозе 25 / 125 мкг (ООО «Натива», Россия) в сравнении с препаратом Серетид® (аэрозоль для ингаляций дозированный) в дозе 25 / 125 мкг («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша).

Задачей исследования являлась демонстрация достаточного совпадения клинической эффективности, профиля безопасности и переносимости применения препарата Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия) и препарата сравнения Серетид® («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша) при терапии пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА.

Материалы и методы

Многоцентровое клиническое исследование осуществлялось по открытой рандомизированной параллельной схеме при использовании «метода конвертов». Пациенты ($n = 116$) рандомизированы в 2 группы (1 : 1):

- 1-я группа (исследования; $n = 58$: 39 женщин, 19 мужчин; средний возраст — $49,81 \pm 11,95$ (18–69) года) — получавшие Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия);
- 2-я группа (контроль; $n = 58$: 44 женщины, 14 мужчин; средний возраст — $50,47 \pm 11,30$

(22–69) года) — получавшие Серетид® («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша).

Длительность заболевания БА в 1-й группе составила в среднем $12,02 \pm 11,49$ года, во 2-й — $9,67 \pm 6,99$ года.

Ежедневная потребность в КДБА составляла ≤ 8 ингаляций в день в течение 2 последовательных дней.

В исследование включены пациенты с показателями теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* (ACT)) ≤ 19 баллов, по опроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire* (ACQ)) > 1 балла.

Общая максимальная продолжительность исследования для каждого пациента составила > 3 мес. (98 дней). Применение исследуемых препаратов осуществлялось ингаляционно в течение всего исследования в виде 2 ингаляций по 25 мкг салметерола + 125 мкг флутиказона 2 раза в сутки. Окончательная оценка эффективности проводилась на последнем визите, безопасности и переносимости терапии — через 5 дней после последнего визита.

После рандомизации по группам пациентам назначались либо Салтиказон®-аэронатив, либо Серетид®. Назначенный препарат пациенты принимали самостоятельно, в дозе 2 ингаляции 2 раза в сутки, ежедневно в течение всего периода исследования (12 нед.).

В исследовании для лечения пациентов с БА применялась стандартная доза, рекомендованная в инструкции по медицинскому применению референтного и исследуемого препаратов^{1, 2}. Разовая доза комбинации салметерола и флутиказона 50 / 250 мкг (2 ингаляции (ДАИ) — 25 / 125 мкг 2 раза в сутки) определялась в соответствии с требованиями к проводимой терапии и была одинаковой для обоих препаратов.

Клиническое исследование проводилось в 11 клинических центрах 5 регионов России:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства России», Москва;
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Депар-

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Серетид® (ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша). 2014. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ca0f3c2-4167-4c7f-96db-9943f5507a15&t=

² Инструкция по медицинскому применению препарата Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия). 2016. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b18eff8-57a5-464d-bd5d-21ba726a5027&t=

тамента здравоохранения города Москвы (прежнее название — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 23 «Медсантруд» Департамента здравоохранения города Москвы»);

- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» и др.

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью и задачами исследования при проведении анализа эффективности терапии за весь период исследования у пациентов ($n = 116$) оценены результаты ФВД, уровень контроля над БА, состояние по опросникам АСТ, ACQ и AQLQ(S) (специализированный опросник по оценке качества жизни при БА — *The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*), потребность в КДБА, данные по обострениям БА.

При проведении статистического анализа отмечено, что группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, исходным показателям ФВД и сопутствующей патологии. При сравнении начальных характеристик качества жизни выявлены достоверные различия между группами данных средних значений опросников АСТ, ACQ и AQLQ, подтвержденные результатом непараметрического теста Манна—Уитни (за исключением ACQ).

Продemonстрирована сходная динамика изменения первичного показателя эффективности (ОФВ₁, %) и его сопоставимые конечные значения в 1-й и 2-й группах, что подтверждает неменьшую эффективность препарата Салтиказон®-аэронатив в сравнении с препаратом Серетид® по данному по-

казателю у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА. В целом динамика ОФВ₁ в обеих группах представлена на рис. 1, 2. При проведении дисперсионного анализа для повторных измерений различий в динамике ОФВ₁ не обнаружено ($p = 0,980$).

Таким образом, по показателю «Динамика показателей ОФВ₁ (%_{долж.}) в 1-й и 2-й группах» исследуемый препарат Салтиказон®-аэронатив и препарат Серетид® сопоставимы. Для определения показателя «Доля пациентов, у которых достигнут уровень контроля над БА» и оценки клинического контроля над БА использовался АСТ.

При статистической обработке показателя «Доля пациентов, у которых достигнут уровень контроля над БА > 20 баллов по результатам опросника АСТ» с использованием критерия χ^2 по Пирсону различий не выявлено ($p = 0,84210$). Таким образом, по данному показателю группы были сопоставимы.

Анализ вторичных показателей эффективности

Для оценки эффективности применения исследуемых препаратов комбинации салметерол + флутиказон в 2 группах определены следующие вторичные показатели:

- динамика показателей пикфлоуметрии по данным стандартизованного Дневника пациента;
- среднесуточная потребность в КДБА по данным стандартизованного Дневника пациента;
- время до 1-го обострения БА;
- среднее значение уровня контроля над БА по данным АСТ;
- динамика по опроснику контроля над БА по ACQ;
- динамика состояния по опроснику качества жизни пациентов с БА по AQLQ(S);
- количество обострений БА (случаи) / частота обращений за неотложной помощью в течение периода наблюдения.

Пикфлоуметрический показатель — пиковая скорость выдоха (ПСВ) является важным методом оценки эффективности терапии БА. Регистрация ПСВ проводилась пациентами самостоятельно на протяжении всего исследования, в т. ч. в межвизитный период, с помощью пикфлоуметра с обязательным внесением данных в стандартизованный Дневник пациента.

Перед статистическим анализом ПСВ проведена оценка на нормальность распределения данного показателя (тесты Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка). В 1-й группе среднее значение показателя ПСВ / утро ($Mean \pm SD$) в начале исследования составило $310,3448 \pm 92,071$, а на 5-м визите (12-я неделя) — $369,569 \pm 104,1182$ л / мин; ПСВ / вечер — $327,6724 \pm 98,6586$ и $384,2241 \pm 104,3518$ л / мин соответственно ($p < 0,05$). Во 2-й группе значение ПСВ / утро ($Mean \pm SD$) на 1-м визите составило $325,5172 \pm 105,2886$, на 5-м визите — $374,3103 \pm 101,892$ л / мин; ПСВ / вечер — $336,3793 \pm 107,9628$ и $385,0 \pm 101,3332$ л / мин соответственно ($p < 0,05$).

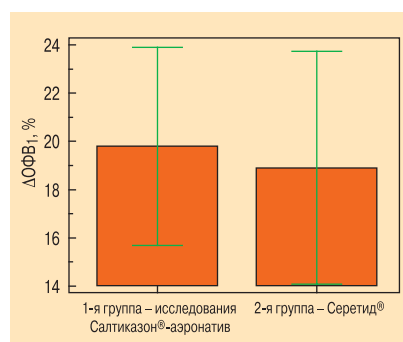


Рис. 1. Динамика показателя ΔOFR_1 . Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. Figure 1. Changes in FEV₁ %

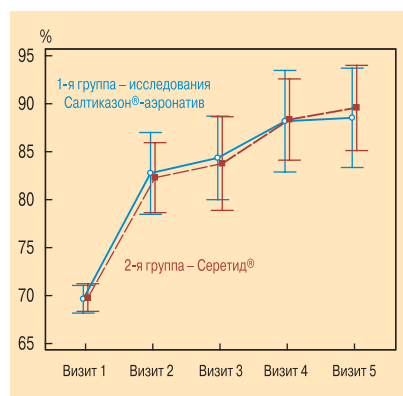


Рис. 2. Доля пациентов с достигнутым уровнем контроля над бронхиальной астмой > 20 баллов по опроснику АСТ (95%-ный доверительный интервал и среднее значение). Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) — тест по контролю над бронхиальной астмой. Figure 2. A proportion of patients achieving asthma control > 20 according to the AQLQ questionnaire (the mean and 95% CI)

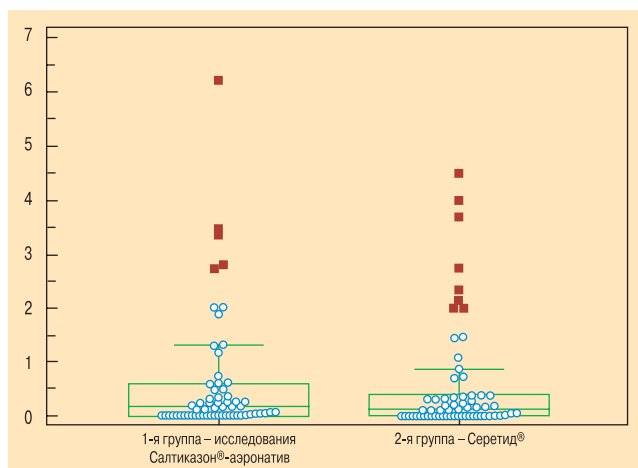


Рис. 3. Среднесуточная потребность (кратность приема) в короткодействующих β_2 -адреномиметиках
Figure 3. The average daily need in short-acting β_2 -agonists (number of daily inhalations)

Статистически значимое увеличение показателя ПСВ наблюдалось в обеих группах, различий не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, по показателю «Динамика показателей пикфлоуметрии по данным дневника пациента» пациенты 2 групп были сопоставимы.

В данном клиническом исследовании среднесуточная потребность в КДБА использована как вторичный критерий эффективности. Данный показатель оценивался по данным Дневника пациента, в котором больные отмечали кратность приема использования салбутамола в день утром и вечером (кроме комбинации салметерола и флутиказона, в ходе исследования пациентам разрешалось применение КДБА – салбутамола).

При сравнении среднесуточной потребности в КДБА различий между 1-й и 2-й группами не выявлено (тест Манна–Уитни; $p = 0,8731$); по данному показателю группы были сопоставимы (рис. 3).

Во время клинического исследования все обострения БА регистрировались в первичной документации и индивидуальных регистрационных картах. В 1-й группе обострения БА зарегистрированы у 1 (1,7 %) пациента, во 2-й – у 2 (3,4 %).

При сравнительном статистическом анализе (критерий Гехана–Уилкоксона) различий между группами по времени до 1-го обострения БА не выявлено ($p = 0,56370$); группы сопоставимы ($p > 0,05$).

АСТ – инструмент, созданный специально для выявления пациентов с плохо контролируемой БА [9].



Рис. 4. Динамика показателя среднего значения ($Mean \pm SD$) уровня контроля над бронхиальной астмой по опроснику АСТ; баллы
Примечание: АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой.
Figure 4. Change in asthma control according to ACT questionnaire ($Mean \pm SD$)

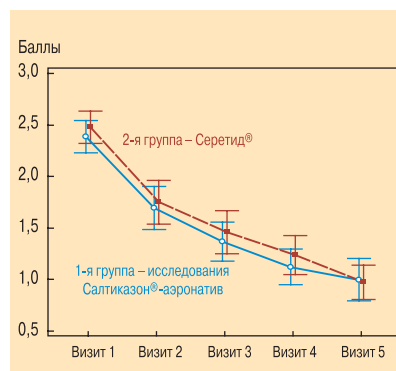


Рис. 5. Динамика улучшения уровня контроля над бронхиальной астмой по опроснику АСQ; баллы
Примечание: АСQ (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой.
Figure 5. Improvement in asthma control according to ACQ questionnaire (score)

Этот опросник уже несколько лет применяется в РФ [10]. Данный тест разработан на основе опроса пациентов с БА, наблюдавшихся у врачей-специалистов. Изменения показателя среднего значения уровня контроля над БА по данным опросника АСТ у пациентов 1-й и 2-й групп представлены далее.

В 1-й группе среднее значение по опроснику АСТ ($Mean \pm SD$) в начале исследования составило $14,2759 \pm 3,0366$, а на последнем визите – $21,569 \pm 3,1905$ балла. Среднее значение по опроснику АСТ ($Mean \pm SD$) во 2-й группе на 1-м визите составило $14,4483 \pm 3,2615$, на последнем – $21,6034 \pm 3,1564$ балла. В обеих группах отмечено достоверное увеличение ($p < 0,001$) суммы баллов по опроснику АСТ, что демонстрирует улучшение уровня контроля над БА. По показателю «Среднее значение уровня контроля над БА по данным опросника АСТ пациентов 1-й и 2-й групп» группы были сопоставимы (рис. 4).

Опросник по контролю над БА (АСQ) применяется для оценки клинического контроля над БА. В настоящее время АСQ является инструментом, который чаще всего используется в клинических исследованиях, кроме того, для этого опросника установлено минимальное клинически значимое различие – 0,5 балла, что делает его чувствительным при оценке [11]. В обеих группах отмечено достоверное снижение ($p < 0,001$) баллов по опроснику АСQ, что показывает улучшение уровня контроля над БА. По показателю «Динамика по АСQ» обе исследуемые группы сопоставимы (рис. 5).

Основной метод оценки качества жизни пациентов – использование опросников. Для оценки качества жизни пациентов с БА используется специализированный опросник AQLQ(S). Динамика общего результата в сторону уменьшения показывает улучшение качества жизни пациента по AQLQ(S).

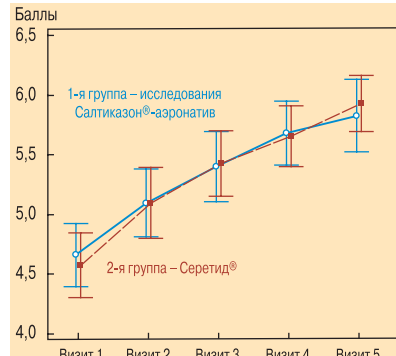


Рис. 6. Динамика улучшения качества жизни по опроснику AQLQ(S); баллы
Примечание: AQLQ(S) (The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) – специализированный опросник по оценке качества жизни при БА.
Figure 6. Improvement in quality of life according to AQLQ questionnaire (score)

В обеих группах отмечено достоверное снижение ($p < 0,001$) суммы баллов по опроснику AQLQ(S), что показывает улучшение качества жизни пациентов. По показателю «Динамика состояния по AQLQ(S)» обе группы были сопоставимы (рис. 6).

Эффективность применения исследуемых препаратов оценивалась комплексно и всесторонне по первичным и вторичным показателям. К исследуемым показателям эффективности применения препаратов в исследовании относились результаты оценки ФВД, уровень контроля над БА, состояние пациентов по опросникам АСТ, АСQ и AQLQ(S), потребность в КДБА, данные по обострениям БА.

В 1-й группе зарегистрировано 3 (5,2 %) случая нежелательных явлений (НЯ) — острая респираторная вирусная инфекция легкой степени ($n = 1$), гипертонический криз ($n = 1$) и 1 (1,7 %) случай обострения БА. Во всех случаях связь с приемом препарата отсутствовала.

Во 2-й группе зарегистрировано 5 случаев НЯ легкой степени — острая респираторная вирусная инфекция легкой степени ($n = 3$) и обострение БА ($n = 2$). В 2 случаях связь между развитием НЯ и приемом препарата была достоверной, в остальных таковая отсутствовала. Все НЯ легкой и средней степени тяжести купировались самостоятельно, какого-либо медицинского вмешательства и преждевременного завершения исследования не потребовалось. Досрочного завершения исследования по любым причинам не отмечено.

Каких-либо данных, изменяющих соотношение риск / польза при применении указанных препаратов у пациентов, включенных в исследование, не получено.

В проведенном многоцентровом клиническом исследовании оценка безопасности и переносимости применения указанных препаратов проведена в полном объеме в соответствии со всеми критериями, предусмотренными Протоколом исследования. По результатам статистического анализа отклонения показателей лабораторных анализов, жизненно важных функций организма не имели систематического характера; данные, полученные в 2 группах, были сопоставимы.

На основании полученных данных сделано заключение о неменьшей безопасности и переносимости исследуемого препарата Салтиказон®-аэронатив по сравнению с референтным препаратом Серетид®.

По результатам проведенного многоцентрового клинического исследования у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА доказана клиническая эффективность препарата Салтиказон®-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (салметерол) + 125 мкг (флутиказон) (ООО «Натива», Россия). Профиль улучшения первичных и вторичных параметров эффективности и их конечные значения достоверно не уступали аналогичным параметрам у пациентов, принимавших препарат сравнения Серетид®.

По результатам анализа применения у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА исследуемого препарата

Салтиказон®-аэронатив доказаны его безопасность и хорошая переносимость. При этом частота и степень изменения всех анализируемых параметров безопасности не отличалась от таковых у пациентов, принимавших препарат сравнения Серетид®.

Заключение

При обобщении данных проведенного открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности применения у пациентов с БА препаратов Салтиказон®-аэронатив в дозе 25 + 125 мкг, аэрозоль для ингаляций дозированный (ООО «Натива», Россия) и Серетид® в дозе 25 + 125 мкг, аэрозоль для ингаляций дозированный («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша) можно сделать следующие выводы:

- профиль клинической эффективности препарата Салтиказон®-аэронатив сопоставим с таковым у препарата сравнения Серетид® по всем первичным и вторичным показателям эффективности у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА;
- профиль безопасности и переносимости препарата Салтиказон®-аэронатив не отличается от такового у препарата Серетид®.

Конфликт интересов

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «Натива». Статья опубликована в соответствии с внутренними политиками компании «Натива» и действующим законодательством Российской Федерации. Компания «Натива» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации. ООО «Натива», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение автора может не совпадать с позицией компании.

Conflict of interest

This publication is supported by Nativa company, Russia, in accordance to the domestic policy and under the current legislation of Russian Federation. Nativa company, its personnel and representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content as well as for any possible concerns or financial agreements with any third party. The author's and editorial's opinions could differ from the position of the Nativa company.

Литература

1. Белевский А.С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). М.: Российское респираторное общество; 2014.
2. Дворецкий Л.И. Пожилой больной ХОБЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2006; (4): 13–16.
3. Almqvist C., Larsson P.H., Egmar A.C. et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (6): 1012–1017.
4. Custovic A., Green R., Taggart S.C. et al. Domestic allergens in public places II: dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach

- allergens in the air in public buildings. *Clin. Exp. Allergy*. 1996; 26 (11): 1246–1252.
5. Tashkin D.P. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways. *Respir. Care*. 1991; 36 (9): 977–988.
6. Enberg R.N., Shamie S.M., McCullough J., Ownby D.R. Ubiquitous presence of cat allergen in cat free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann. Allergy*. 1993; 70 (6): 471–474.
7. Ильина Н.И., Червинская Т.А., Бондарева Г.П. и др. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата Серетид мультидиск у больных среднетяжелой бронхиальной астмой. *Лечащий врач*. 2002; (10): 46–48.
8. Лусс Л.В., Белоусов Ю.Б., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Новые возможности в лечении бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия. *Пульмонология и оториноларингология*. 2017; (1): 10–17.
9. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
10. Белевский А.С. Тест контроля астмы – «новая игрушка» или важный инструмент? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; (1): 1–2.
11. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907.
3. Almqvist C., Larsson P.H., Egmar A.C. et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (6): 1012–1017.
4. Custovic A., Green R., Taggart S.C. et al. Domestic allergens in public places II: dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin. Exp. Allergy*. 1996; 26 (11): 1246–1252.
5. Tashkin D.P. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways. *Respir. Care*. 1991; 36 (9): 977–988.
6. Enberg R.N., Shamie S.M., McCullough J., Ownby D.R. Ubiquitous presence of cat allergen in cat free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann. Allergy*. 1993; 70 (6): 471–474.
7. Il'ina N.I., Chervinskaya T.A., Bondareva G.P. et al. Efficacy and safety of the combined drug Seretide Multidisk in patients with moderate asthma. *Lechashchiy vrach*. 2002; (10): 46–48 (in Russian).
8. Luss L.V., Belousov Yu.B., Sidorovich O.I., Glushkova E.F. Novel abilities for asthma treatment. *Effektivnaya farmakoterpiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2017; (1): 10–17 (in Russian).
9. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
10. Belevskiy A.S. Is Asthma Control Test a new toy or an important instrument? *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2005; (1): 1–2 (in Russian).
11. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907.

Поступила 22.06.17

References

1. Belevskiy A.S. Global Strategy for Diagnosis and Prevention of Asthma. Updated 2011. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2014 (in Russian).
2. Dvoretzkiy L.I. COPD in elderly: strategy of bronchodilating therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2006; (4): 13–16 (in Russian).

Received June 22, 2017