

Л.М.Огородова<sup>1</sup>, А.С.Белевский<sup>3</sup>, Е.С.Куликов<sup>1</sup>, Ф.И.Петровский<sup>2</sup>, И.А.Деев<sup>1</sup>, А.Г.Чучалин<sup>3</sup>

## Сравнительная эффективность стратегий достижения контроля в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА

1 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – Ханты-Мансийский государственный медицинский институт: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Рознина, 73;

3 – НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

*L.M.Ogorodova, A.S.Belevsky, E.S.Kulikov, F.I.Petrovsky, I.A.Deev, A.G.Chuchalin*

## Comparative efficacy of different strategies for achieving asthma control in real clinical practice. Results of multicenter study STRELA

### Summary

This study was aimed in comparison of different strategies of combined therapy in patients with persistent asthma using the Asthma Control Test (ACT<sup>TM</sup>) in the real clinical practice. This multicenter prospective observational study was performed in 19 Russian centers according to the unique protocol. Statistical analysis of efficacy included data of 543 patients. In the real clinical practice, gradual increase in doses and long-term (> 6 months) therapy with a stable dose of the medication provided achievement of asthma control in 73.3 % and 69.4 %, respectively. Gradual increase in doses of combined drugs provided 1.5-fold and 5-fold higher opportunity to achieve the control when compared to the long-term treatment with a stable dose or decreasing the dose and other treatment regimens, respectively.

**Key words:** asthma, combined therapy, real clinical practice.

### Резюме

Целью данного исследования было сравнение эффективности различных стратегий комбинированной терапии у пациентов с персистирующей БА в условиях реальной клинической практики с помощью теста по контролю над астмой (ACT<sup>TM</sup>). Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование проведено в 19 центрах России по единому протоколу. Статистический анализ эффективности проведен для данных, полученных от 543 пациентов. В условиях реальной клинической практики применение режима ступенчатого увеличения дозы и длительной терапии > 6 мес. в стабильной дозе обеспечивает достижение критериев контроля заболевания в 73,3 % и 69,4 % соответственно. При этом ступенчатое увеличение объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышает вероятность достижения контроля заболевания по сравнению с длительным дозированием в стабильном объеме и в более чем 5 раз – по сравнению со снижением дозы либо переходом на другой вариант терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, комбинированная терапия, реальная клиническая практика.

Широкомасштабные эпидемиологические исследования бронхиальной астмы (БА), проведенные в период с 1999 по 2002 гг. на территории Европы (AIRCEE – *Asthma Insights and Reality in Eastern Europe*, Понимание астмы и реальность в Восточной Европе), США (AIA – *Asthma in America survey*, Опрос – астма в Америке), Азиатско-Тихоокеанском регионе (AIRIAP – *Asthma control in the Asia-Pacific region*, Контроль астмы в Азиатско-Тихоокеанском регионе), продемонстрировали низкий уровень контроля заболевания по критериям GINA 2002 г. При этом показано, что достижение полного контроля в популяции больных БА не превышало 5 % [1–3].

Более поздние исследования, выполненные в 2007–2008 гг., также показали низкое достижение полного контроля, несмотря на внедрение GINA в реальную клиническую практику. Так, на территории США и Канады оно не превышало 23 % [4]. Согласно результатам данных исследований, несмотря на изменение формулировки целей лечения в направлении достижения полного контроля, значительный прогресс в области клинической фармакологии, широкое внедрение в практику документов, регла-

ментирующих лечение и профилактику БА, в популяции больных регистрируется > 80 % пациентов, у которых имеются клинические проявления заболевания и потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия на фоне получаемой терапии. До сих пор лидерами продаж на фармацевтическом рынке уверенно остаются препараты скорой помощи, а не препараты базисной терапии.

В настоящий момент данные эпидемиологических исследований характеризуют достижение полного контроля в популяции как низкое ( $\leq 5\%$ ). При этом результаты контролируемых исследований показывают, что достижение контроля возможно у > 70 % пациентов [5]. Необходимо отметить, что клинко-фармакологические исследования, в рамках которых показан высокий уровень контроля, проводятся в условиях, далеких от реальной клинической практики.

Сегодня невозможно достаточно точно ответить на вопрос, какая доля пациентов может иметь контролируемое течение заболевания и какой фармакотерапевтический режим будет оптимальным с позиции достижения контроля в условиях реальной клинической практики. В связи с этим было спланировано

и проведено исследование СТРЕЛА-АСТ (Стремление к контролю астмы в реальной клинической практике – АСТ).

В качестве инструмента оценки контроля использовали валидизированный вопросник АСТ (*Asthma Control Test*, Тест по контролю над астмой), который имеет сертифицированную языковую адаптацию, является простым и удобным инструментом оценки контроля и отличается высокой чувствительностью к изменению клинико-функциональных характеристик течения заболевания [6–8].

Целью данного исследования было сравнение эффективности различных стратегий терапии у пациентов с персистирующей БА в условиях реальной клинической практики с помощью теста по контролю над астмой (АСТ).

## Материалы и методы

Данное исследование выполнено в дизайне многоцентрового проспективного наблюдательного с продолжительностью периода наблюдения 24 нед. Оно было проведено в 19 центрах России: Санкт-Петербурге, Москве, Краснодаре, Иркутске, Смоленске, Ростове-на-Дону, Томске, Екатеринбурге, Барнауле, Казани, Ярославле, Новосибирске, Красноярске, Нижнем Новгороде, Саратове. В каждом из них в исследовании участвовали по 35 пациентов.

Отбор участников проведен согласно следующим критериям:

- лица мужского или женского пола в возрасте  $\geq 12$  лет и  $\leq 60$  лет;
- показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>)  $> 60\%$  долж., установленный при спирометрии в течение 7 дней до включения в исследование, а также отсутствие в амбулаторной карте и другой медицинской документации данных о снижении ОФВ<sub>1</sub> до значения  $\leq 60\%$  долж. в течение 12 мес. до включения в исследование;
- документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей БА длительностью как минимум 6 мес. на момент включения;
- терапия комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат в течение не менее 4 нед. на момент включения в исследование;
- уровень контроля БА, согласно опроснику АСТ,  $\geq 10$  и  $\leq 19$  баллов на момент включения в исследование;
- получение от пациента письменного информированного согласия.

Критериями исключения являлись:

- тяжелое обострение БА на момент включения;
- использование максимальной лицензированной дозы сальметерола / флутиказона – 100 / 1 000 мкг в сутки;
- использование препаратов, эффект которых, по мнению врача-исследователя, может повлиять на эффективность терапии БА (например,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нестероидные противовоспалительные препараты и т. п.);

- известные клинические / лабораторные / анамнестические данные о наличии значимого (по мнению врача-исследователя) сопутствующего заболевания, которое может повлиять на интерпретацию результатов;
- беременность или период кормления грудью;
- длительная (с общей продолжительностью всех эпизодов  $\geq 1$  мес.) терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС) в любой дозе в течение 6 мес. перед включением в исследование и в любое время в течение исследования;
- отказ пациента от участия в исследовании (включая отказ от заполнения опросника АСТ).

В рамках исследования были спланированы 3 визита с интервалом в 12 нед., общая продолжительность периода наблюдения составила 24 нед. (рис. 1).

В течение всего периода наблюдения регистрировались следующие данные: балл АСТ на каждом визите, ОФВ<sub>1</sub> на 1-м визите (проведение спирометрии на 2-м и 3-м визитах в рамках данного исследования не было обязательным), изменения терапии на визите или в период между визитами, количество обострений, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации за последние 12 нед., количество обращений за неотложной помощью за последние 12 нед., количество нежелательных явлений в период между визитами.

Апостериорно по окончании периода наблюдения пациенты были распределены в группы сравнения:

- группа А – ступенчатое увеличение объема терапии комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат;
- группа В – длительная терапия комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат в стабильной дозе;
- группа С – исходная терапия комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат с последующим снижением дозы и / или переходом на любой другой вариант терапии.

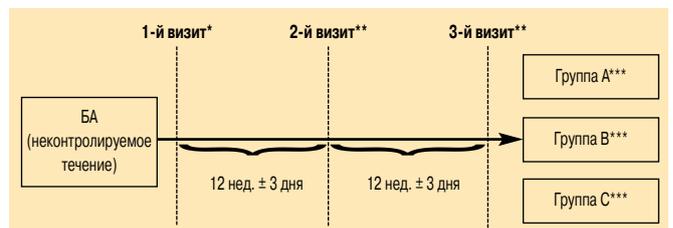


Рис. 1. Схема исследования

Примечания: \* – 1-й визит: оценка соответствия критериям включения / исключения, подписание информированного согласия, демографические данные, продолжительность заболевания, сопутствующая патология, сопутствующая терапия, терапия БА, оценка текущего состояния пациента, уровень контроля БА по данным опросника АСТ, спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; \*\* – 2-й, 3-й визиты: регистрация изменений сопутствующей патологии и терапии, изменения терапии БА, уровень контроля БА по данным опросника АСТ, количество и тяжесть обострений за предшествующие 12 нед., количество обращений за неотложной помощью за предшествующие 12 нед., нежелательные явления за предшествующие 12 нед., спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; \*\*\* – апостериорная стратификация в группы сравнения на основе изменений характера и объема фармакотерапии БА в течение периода наблюдения.

Таблица 1

## Клиническая характеристика изучаемой популяции\*

Показатель	Всего, n = 543	Женщины, n = 354	Мужчины, n = 188
Возраст, лет	38,0 ± 0,7	43,9 ± 0,7	27,1 ± 1,1**
АСТ-тест, баллы	15,5 ± 0,1	15,2 ± 0,1	16,2 ± 0,2**
Доза сальметерола / флутиказона пропионата, мкг в сутки по флутиказона пропионату	372,1 ± 6,4	386,4 ± 7,8	345,6 ± 10,9**
ОФВ <sub>1</sub> , %	85,1 ± 0,8	85,9 ± 0,9	83,7 ± 1,3

Примечания: \* – при описании характеристики пациентов по полу в данной популяции не были учтены данные 1 пациента (отсутствовали сведения по половой принадлежности); \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с женщинами.

Необходимо отметить, что в соответствии с дизайном исследователь лишь регистрировал изменения объема терапии, которые были предписаны лечащим врачом пациента.

Исходно в исследование были включены 627 пациентов, 22 больных не соответствовали критериям включения / исключения и поэтому не были распределены по группам терапии, в 48 случаях участие в исследовании не было завершено либо имелись серьезные нарушения протокола. Также в группы сравнения не были распределены 14 пациентов (в связи с несоблюдением характера изменений терапии согласно протоколу) и поэтому были исключены из статистической обработки.

В данной публикации анализ эффективности описан на РР (*per-protocol*) – популяции (543 пациента), которая включает пациентов, завершивших исследование по протоколу и не имевших серьезных его нарушений.

В качестве основного показателя эффективности оценивалась доля пациентов, у которых был достигнут полный контроль БА (25 баллов) по результатам теста АСТ в группе А в сравнении с группами В и С к окончанию исследования. Были проанализированы и дополнительные показатели эффективности:

- доля пациентов, достигших критериев хорошего контроля (20–24 балла включительно) к окончанию периода наблюдения;
- доля пациентов, достигших уровня контроля  $\geq 20$  баллов;
- среднее значение уровня контроля БА на основании вопросника АСТ к окончанию периода наблюдения;
- количество / частота обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализаций в течение периода наблюдения;
- показатель ОФВ<sub>1</sub> (%<sub>долж.</sub>) к окончанию периода наблюдения.

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ *Statistica 6.0 for Windows*. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки вероятностей использовалась программа *Statcalc 6*.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ .

## Клиническая характеристика сравниваемых групп

Статистический анализ эффективности проведен для данных, полученных от 543 пациентов, средний возраст которых составил  $38,0 \pm 0,7$  года.

В целом в популяции уровень контроля БА, по данным вопросника АСТ, на момент включения в исследование составил  $15,5 \pm 0,1$  балла. Исходно пациенты получали комбинированную терапию препаратом сальметерол / флутиказона пропионат

в среднем объеме  $372,1 \pm 6,4$  мкг в сутки по флутиказона пропионату. На фоне текущего режима и объема базисной противовоспалительной терапии в данной популяции зарегистрировано некоторое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) относительно условных возрастных норм: так, среднее значение ОФВ<sub>1</sub> составило  $85,1 \pm 0,8$  % (табл. 1).

Среди пациентов данной популяции преобладали женщины (65,3 %;  $p < 0,00001$ ), при этом они были достоверно старше мужчин, на момент включения имели более низкий уровень контроля заболевания, по данным АСТ, и исходно получали достоверно более высокую дозу сальметерола / флутиказона пропионата (табл. 1).

На момент включения в исследование сформированные группы статистически достоверно различались по возрасту, исходному уровню контроля БА, начальной дозе препарата базисной терапии и показателям ФВД (табл. 2). Так, больные группы А были достоверно старше в сравнении с пациентами других групп, имели более низкий контроль БА и более низкие показатели ФВД. Также пациенты группы А получали достоверно меньшую дозу комбинированного препарата базисной противовоспалительной терапии, в сравнении с пациентами группы В.

Сформированные группы были неоднородны и по гендерному признаку. Так, группа А характеризовалась достоверным преобладанием женщин в сравнении с другими группами (рис. 2).

Таблица 2

## Сравнительная клиническая характеристика сформированных групп

Показатель	Группы сравнения		
	А, n = 285	В, n = 193	С, n = 65
Возраст, лет	42,2 ± 0,8	34,5 ± 1,2*	30,5 ± 2,1*
АСТ-тест, баллы	14,7 ± 0,2	16,4 ± 0,2*	16,9 ± 0,3*
Доза сальметерола / флутиказона пропионата, мкг в сутки по флутиказона пропионату	342,1 ± 8,7	421,2 ± 10,1*	357,3 ± 18,4**
ОФВ <sub>1</sub> , %	81,6 ± 0,9	88,8 ± 1,4*	89,5 ± 2,7*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой А; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой В.

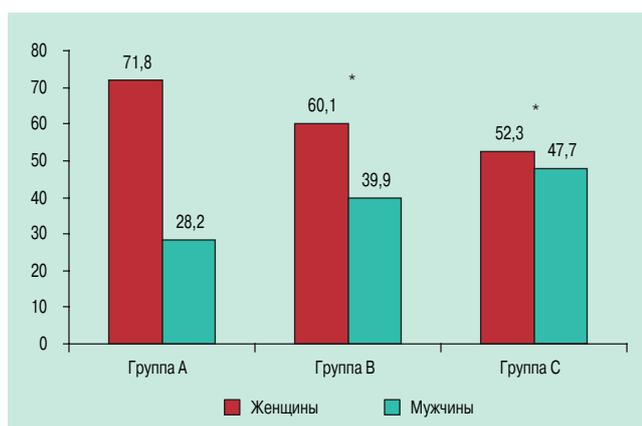


Рис. 2. Гендерная характеристика анализируемых групп сравнения  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой А.

## Результаты

### Оценка доли пациентов, достигших критериев контроля БА

Согласно критериям включения на момент визита 1 в группах терапии не было пациентов с хорошим (от 20 до 24 баллов) и полным (25 баллов) контролем БА. По окончании периода наблюдения (24 нед.) на момент визита 3 в группе А полного контроля достигли 12,6 % пациентов, в группе В – 19,2 %, в группе С – 16,9 % (рис. 3). Таким образом, на момент окончания исследования между группами сравнения не было зарегистрировано достоверных различий в доле пациентов, достигших полного контроля заболевания.

Однако к окончанию периода наблюдения (визит 3) наибольшая доля пациентов, достигших критериев хорошего контроля (от 20 до 24 баллов) и критериев контролируемого течения заболевания (от 20 до 25 баллов), была зарегистрирована в группе ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии, несколько меньшие доли были зарегистрированы в группе стабильного дозирования, хотя статистически значимые различия между группами по данному показателю отсутствовали (рис. 4, 5).

Важно упомянуть, что формирование сравниваемых групп было апостериорным, и изначально группа ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии характеризовалась более низким уровнем контроля БА и показателями ФВД, в сравнении с другими.

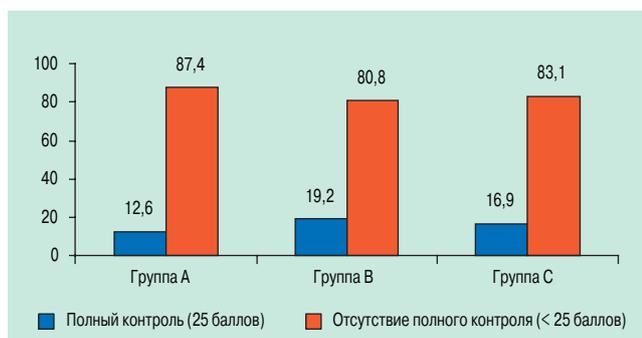


Рис. 3. Пациенты, достигшие критериев полного контроля (25 баллов)

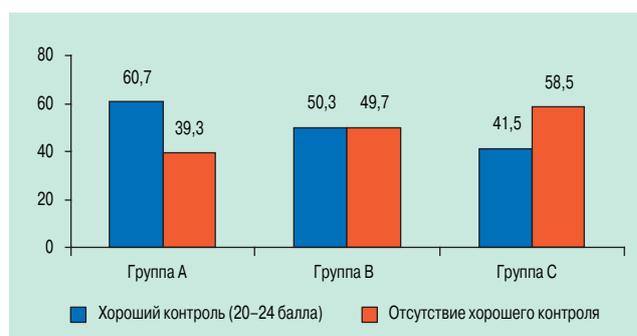


Рис. 4. Пациенты, достигшие критериев хорошего контроля болезни (20–24 балла)

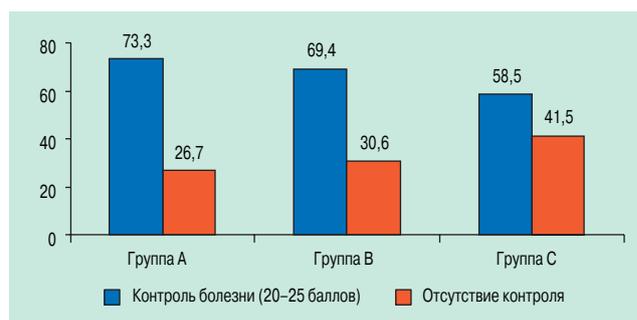


Рис. 5. Пациенты, достигшие критериев контроля болезни (20–25 баллов)

### Оценка динамики уровня контроля и ФВД к окончанию наблюдения

При определении динамики прироста балла АСТ к окончанию периода наблюдения (между 1-м и 2-м визитами) в группе ступенчатого увеличения объема терапии зарегистрирован наибольший прирост среднего балла АСТ –  $6,1 \pm 0,2$ ; в группе стабильного дозирования и группе снижения объема терапии этот показатель составил  $4,4 \pm 0,2$  и  $2,4 \pm 0,6$  балла соответственно. При этом различия между группами по данному показателю достигли статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные результаты были получены и для показателей, характеризующих функцию легких. Как в группе увеличения объема терапии, так и в группе стабильного дозирования к окончанию периода наблюдения (между 1-м и 2-м визитами) зарегистрирована положительная динамика ОФВ<sub>1</sub> –  $6,4 \pm 1,5$  % и  $5,0 \pm 1,5$  %, при этом между данными группами достоверных различий не зарегистрировано. В группе снижения объема терапии и / или перехода на другой вариант лечения зарегистрирована отрицательная динамика ОФВ<sub>1</sub> ( $-8,2 \pm 2,8$  %), при этом падение показателей ФВД в группе С было статистически значимым, в сравнении с группами А и В ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на зарегистрированные различия динамики показателей АСТ и ОФВ<sub>1</sub>, между группами не установлено различий средних значений уровня контроля болезни и показателей ФВД на момент окончания исследования (3-й визит).



Таблица 3

## Оценка вероятности достижения контроля БА к окончанию периода наблюдения

Группа	Полный контроль, n = 84	Хороший контроль, n = 297	Контроль, n = 381
A	36	173	209
B	37	97	134
C	11	27	38
A vs B	ОШ – 0,97; 95%-ный ДИ – 0,54–1,75	ОШ – 1,78; 95%-ный ДИ – 1,31–2,43	ОШ – 1,56; 95%-ный ДИ – 1,19–2,04
A vs C	ОШ – 3,27; 95%-ный ДИ – 1,48–7,35	ОШ – 6,41; 95%-ный ДИ – 4,06–10,16	ОШ – 5,50; 95%-ный ДИ – 3,73–8,14
B vs C	ОШ – 3,36; 95%-ный ДИ – 1,53–7,54	ОШ – 3,59; 95%-ный ДИ – 2,23–5,82	ОШ – 3,53; 95%-ный ДИ – 2,36–5,29

## Оценка вероятности достижения контроля БА

Пациенты групп А и В с равной вероятностью достигли полного контроля заболевания – 25 баллов (отношение шансов (ОШ) – 0,97; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,54–1,75), как показано в табл. 3. Однако тактика увеличения дозы комбинированной терапии и стабильного дозирования позволила повысить вероятность достижения критериев полного контроля БА в 3 раза в сравнении с группой С (ОШ – 3,27; 95%-ный ДИ – 1,48–7,35 и ОШ – 3,36; 95%-ный ДИ – 1,53–7,54 соответственно).

Анализ вероятности достижения критериев хорошего контроля (20–24 баллов включительно) показал, что у пациентов, распределенных в группу ступенчатого увеличения объема терапии, вероятность достижения данного критерия была почти в 2 раза выше к окончанию периода наблюдения (3-й визит), в сравнении с режимом стабильного дозирования (ОШ – 1,78; 95%-ный ДИ – 1,31–2,43). Более того, вероятность достижения критериев хорошего контроля возрастала более чем в 6 раз у пациентов, распределенных в группу А, в сравнении с группой С (ОШ – 6,41; 95%-ный ДИ – 4,06–10,16). При этом режим дозирования комбинированной терапии в стабильном объеме также показал свое превосходство над режимом снижения дозы по вероятности достижения данного критерия хорошего контроля (ОШ – 3,59; 95%-ный ДИ – 2,23–5,82). Аналогичные результаты получены и по критериям контролируемого течения БА (20–25 баллов включительно), как показано в табл. 3.

Таким образом, режим увеличения объема комбинированной терапии ассоциирован с большей вероятностью достижения критериев контроля болезни в сравнении с другими режимами терапии.

## Анализ факторов, ограничивающих достижение контроля БА в условиях реальной клинической практики

Для определения факторов, препятствующих достижению контроля заболевания, популяция пациентов

была разделена по факту достижения полного контроля к окончанию периода наблюдения. Установлено, что исходный уровень контроля БА у пациентов, не достигших 25 баллов по АСТ, составлял  $15,2 \pm 0,1$  балла, а средний возраст этих больных –  $39,1 \pm 0,7$  года. У пациентов, достигших полного контроля заболевания, исходный уровень контроля составлял  $17,1 \pm 0,2$  балла при среднем возрасте  $32,9 \pm 1,7$  года. С учетом того, что при разделении по исходу между группами зарегистрированы достоверные различия по уровню контроля ( $15,2 \pm 0,1$  vs  $17,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,00001$ ) и возрасту на момент включения ( $39,1 \pm 0,7$  vs  $32,9 \pm 1,7$ ;  $p < 0,002$ ), была проведена стратификация пациентов по наличию одновременно 2 признаков.

В популяцию, в которой имелись факторы, снижающие вероятность достижения контроля, вошли пациенты в возрасте  $\geq 40$  лет, имеющие исходный уровень контроля  $\leq 15$  баллов. В другую популяцию, не испытывающую влияния данных факторов, были включены пациенты в возрасте  $< 40$  лет с исходным уровнем контроля  $> 15$  баллов.

При наличии факторов, ограничивающих вероятность достижения контроля (возраст  $\geq 40$  лет и исходный уровень контроля  $\leq 15$  баллов), режим лечения пациента со ступенчатым нарастанием объема комбинированной терапии увеличивал вероятность достижения контроля заболевания более чем в 5 раз в сравнении с группой стабильного дозирования (ОШ – 5,77; 95%-ный ДИ – 2,87–11,78) и более чем в 37 раз в сравнении с режимами уменьшения объема комбинированной терапии и перехода на другой вариант лечения (ОШ – 37,5; 95%-ный ДИ – 8,68–227,74) (табл. 4). Пациенты, получающие комбинированный препарат в режиме стабильного дозирования, более чем в 6 раз чаще достигали контроля БА в сравнении с пациентами, у которых объем терапии был уменьшен либо был зарегистрирован переход на монотерапию (ОШ – 6,5; 95%-ный ДИ – 1,34–43,00).

Таблица 4

## Оценка вероятности достижения контроля (20–25 баллов) при наличии факторов риска

Группа	Популяция с факторами ограничения достижения контроля, n = 90	Популяция без факторов ограничения достижения контроля, n = 137
A	75	49
B	13	62
C	2	26
A vs B	ОШ – 5,77; 95%-ный ДИ – 2,87–11,78	ОШ – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,50–1,26
A vs C	ОШ – 37,50; 95%-ный ДИ – 8,68–227,74	ОШ – 1,88; 95%-ный ДИ – 1,07–3,32
B vs C	ОШ – 6,50; 95%-ный ДИ – 1,34–43,00	ОШ – 2,38; 95%-ный ДИ – 1,38–4,13

Внутригрупповая оценка вероятности достижения контроля (20–25 баллов) при наличии факторов риска

Группа	Популяция с факторами ограничения достижения контроля, n = 90	Популяция без факторов ограничения достижения контроля, n = 137	ОШ	95%-ный ДИ
A	75	49	0,65	0,41–1,04
B	13	62	0,21	0,10–0,43
C	2	26	0,08	0,01–0,39

При отсутствии факторов, ограничивающих достижение контроля (возраст  $\geq 40$  лет и исходный уровень контроля  $\leq 15$  баллов), пациенты группы стабильного дозирования и ступенчатого повышения объема равновероятно достигали контроля заболевания (ОШ – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,50–1,26). При этом даже при отсутствии факторов риска терапия с нарастанием дозы либо стратегия стабильного дозирования повышали вероятность достижения контроля в 2 раза в сравнении с режимом снижения дозировки комбинированного препарата (ОР – 1,88; 95%-ный ДИ – 1,07–3,32 и ОР – 2,38; 95%-ный ДИ – 1,38–4,13 соответственно).

При анализе вероятности достижения контроля по наличию факторов риска внутри групп было установлено, что даже при исходно худшем контроле БА и более старшем возрасте в группе ступенчатого увеличения дозы комбинированного препарата пациенты достигали контроля равновероятно в сравнении с больными, не имеющими факторов риска (ОШ – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,41–1,04) (табл. 5).

#### Количество / частота обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации

В течение всего периода наблюдения в популяции эффективности зарегистрировано 12 (2,21 %) обострений БА, которые потребовали назначения сГКС и / или госпитализации. Статистически достоверных различий между группами по данному показателю как в течение всего периода наблюдения (1–3-й визиты), так и в течение первых 3 мес. (1–2-й визиты) и последующих 12 нед. наблюдения (2–3-й визиты) не зарегистрировано. Однако наибольшая частота обострений в течение периода наблюдения – 6,15 % зарегистрирована в группе С (табл. 6).

При интерпретации данных результатов необходимо отметить, что в группе увеличения объема комбинированной терапии наибольшее количество обострений зарегистрировано в первые 12 нед. наблюдения, в то время как в следующие 3 мес. наблюдения количество обострений сократилось. Вероятно, это связано с тем, что изначально группа А

характеризовалась достоверно более низким контролем болезни, низкими показателями ФВД, а также наличием факторов, ограничивающих достижение контроля. Поэтому в первые 12 нед. наблюдения количество обострений было максимальным. Однако при увеличении объема базисной комбинированной терапии одновременно с улучшением клинико-функциональных показателей течения болезни сократилось и количество обострений в периоде между 2-м и 3-м визитами.

В группе С зарегистрирована обратная картина. Исходно данная группа пациентов характеризовалась лучшими клиническими и функциональными показателями, поэтому в первые 12 нед. наблюдения было зарегистрировано лишь 1 обострение. Однако при снижении объема комбинированной терапии либо переходе на монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами в период между 2-м и 3-м визитами частота обострений была максимальной – 4,62 % (табл. 6).

По количеству / частоте обострений БА, потребовавших применения сГКС, группы терапии не различались по визитам. Также у пациентов сравниваемых групп в течение всего периода наблюдения обострения развивались равновероятно (табл. 7).

Таким образом, по количеству и частоте развития обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации в течение периода наблюдения, группы сравнения достоверно не различались, хотя наибольшая частота была зарегистрирована в группе С.

#### Обсуждение

К окончанию периода наблюдения количество пациентов, достигших контроля и критериев хорошего контроля, было наибольшим в группах ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии и стабильного дозирования, хотя статистически достоверных различий между ними не зарегистрировано.

При обсуждении результатов необходимо учитывать, что формирование групп в соответствии с дизайном исследования было апостериорным и изначально группа А характеризовалась наличием признаков более тяжелого течения заболевания. Так, в группе А зарегистрировано достоверно большее количество женщин, при этом женский пол является фактором риска неконтролируемого течения заболевания. Пациенты данной группы были достоверно старше в сравнении с другими группами, что косвенно может свидетельствовать о большем стаже

Таблица 6  
Количество / частота обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации

Группа	1–2-й визиты, n (%)	2–3-й визиты, n (%)	1–3-й визиты, n (%)
A, n = 285	4 (1,40)	2 (0,70)	6 (2,11)
B, n = 193	0 (0)	2 (1,04)	2 (1,04)
C, n = 65	1 (1,54)	3 (4,62)	4 (6,15)

## Оценка вероятности развития обострения в течение периода наблюдения

Группа	1–2-й визиты	2–3-й визиты	1–3-й визиты
A, n = 285	4	2	6
B, n = 193	0	2	2
C, n = 65	1	3	4
A vs B		ОШ – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,07–6,75	ОШ – 2,05; 95%-ный ДИ – 0,37–14,86
A vs C	ОШ – 0,91; 95%-ный ДИ – 0,09–21,77	ОШ – 0,15; 95%-ный ДИ – 0,02–1,10	ОШ – 0,33; 95%-ный ДИ – 0,08–1,43
B vs C		ОШ – 0,22; 95%-ный ДИ – 0,02–1,64	ОШ – 0,16; 95%-ный ДИ – 0,02–1,05

заболевания. Наряду с этим пациенты имели достоверно более низкие показатели ФВД в сравнении с другими группами.

Несмотря на худшие исходные характеристики, именно в группе ступенчатого увеличения объема терапии к окончанию периода наблюдения был зарегистрирован достоверно больший прирост среднего балла АСТ. Прирост показателей, характеризующих функцию легких, также был наибольшим в группе А, хотя при сравнении с группой В достоверных отличий зарегистрировано не было. С другой стороны, в группе С динамика ОФВ<sub>1</sub> была отрицательной, при этом падение показателей ФВД было статистически значимым, по сравнению с группами А и В.

Наряду с этим при анализе вероятности достижения контроля по окончании периода наблюдения зарегистрировано превосходство режима ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии. Так, распределение пациента в группу ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышало вероятность достижения контроля БА в сравнении с группой В и более чем в 5 раз – с группой С.

Необходимо подчеркнуть, что даже при исходно худшем контроле заболевания и более старшем возрасте пациентов в группе ступенчатого увеличения объема комбинированного препарата пациенты достигали контроля равновероятно по отношению к больным, не имеющим факторов риска. В группе С зарегистрирована и наибольшая частота развития обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации, хотя достоверных различий между группами зарегистрировано не было.

Данное исследование являлось наблюдательным и, в отличие от широко освещаемых в печати контролируемых исследований, было проведено в условиях реальной клинической практики. Исследователь лишь фиксировал изменения характера и объема фармакотерапии пациента, который пересматривался его лечащим врачом в общей лечебной сети.

В связи с этим в наблюдательном периоде отсутствовал контроль комплаентности, не проводилась оценка адекватности техники ингаляции систем доставки и адекватности терапии сопутствующих состояний, не учитывался фактор курения и т. д. Однако именно наблюдательный характер исследования придает несомненную ценность полученным результатам. Наличие пациентов, соответствующих критериям включения в группу С, свидетельствует о том, что в условиях реальной клинической практики не

соблюдаются рекомендации документов, регламентирующих лечение БА, и снижение объема терапии происходит без достижения контроля болезни.

Главным результатом исследования является доказательство того, что в условиях реальной клинической практики использование режима ступенчатого увеличения дозы комбинированной терапии и длительной терапии в стабильной дозе обеспечивает достижение критериев контроля заболевания (20–25 баллов) в 73,3 % и 69,4 % случаев соответственно. Распределение пациента в группу ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышает вероятность достижения контроля болезни в сравнении с группой В и более чем в 5 раз – в сравнении с группой С. Даже при исходно худшем контроле болезни и более старшем возрасте больных в группе ступенчатого увеличения объема комбинированного препарата пациенты могут достичь контроля равновероятно по отношению к пациентам, не имеющим факторов риска.

Данное исследование и статья поддержаны компанией "ГлаксосмитКляйн".

## Литература

1. Asthma Insights and Reality in Eastern Europe – AIRCEE [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.asthmaineurope.co.uk](http://www.asthmaineurope.co.uk)
2. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary. Доступно на: [www.asthmainamerica.com/execsum\\_over.htm](http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm)
3. Lai C.K.W., de Guia T.S., Kim Y.-Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 263–268.
4. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M. et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur. Respir. J. 2008; 31 (2): 320–325.
5. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
6. 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.
7. Schatz M., Li J.T., Sorkness C.A. et al. Responsiveness of the Asthma Control Test (ACT™) to Changes in Specialist's Ratings of Asthma Control and FEV<sub>1</sub>. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. 169: A319.
8. Черняк А.В. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001; 5: 121–146.

**Информация об авторах**

*Огородова Людмила Михайловна* – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по научной работе и последипломной подготовке СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru  
*Белевский Андрей Станиславович* – д. м. н., проф., зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27  
*Куликов Евгений Сергеевич* – очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ; e-mail: kulikov\_es@mail.ru

*Петровский Федор Игоревич* – д. м. н., проф. кафедры клинической аллергологии и иммунологии с курсом клинической фармакологии, ректор Ханты-Мансийского государственного медицинского института; тел.: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru  
*Деев Иван Анатольевич* – к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: ivandeyev@yandex.ru  
*Чучалин Александр Григорьевич* – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 12.10.09  
 © Коллектив авторов, 2009  
**УДК 616-09**



# XVII Российский национальный конгресс Человек и лекарство

12–16 апреля 2010 г., Москва



**Организаторы конгресса**

Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Министерство образования и науки РФ, Российская академия наук, Российская академия медицинских наук, Российская медицинская академия последипломного образования, Фонд «Здоровье»

**Основные научно-практические направления**

- Новые технологии в современном образовании врача
- Основные заболевания человека
- Высокотехнологичные методы диагностики и лечения
- Социально значимые заболевания человека
- Этапы оказания медицинской помощи
- Новые инфекционные заболевания
- Современные принципы диагностики и терапии
- Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней
- Социально-психологические проблемы здоровья человека
- Заболевания детского возраста
- Новые технологии в лечении и профилактике
- Лекарства и пожилые люди
- Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика
- Актуальные вопросы

**Научная программа включает в себя:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых и студентов

**Школы для практикующих врачей по специальностям**

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск)

**Контакты**

Тел. / факсы: (499) 267-50-04, 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама); e-mail: *publish@medlife.ru* (тезисы), *reg@medlife.ru* (регистрационные карты), *trud@medlife.ru* (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), *stend@medlife.ru* (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»