

*А.Г.Чучалин*¹, *Л.М.Огородова*², *Ф.И.Петровский*², *А.В.Жестков*³,
*М.М.Илькович*⁴, *Т.И.Мартыненко*⁵, *А.П.Ребров*⁶, *Л.Ю.Реутова*²,
*Ю.А.Терещенко*⁷, *Р.С.Фассахов*⁸, *Б.А.Черняк*⁹, *Е.С.Куликов*²

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ. Данные национального исследования НАБАТ

¹ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ;

² Сибирский государственный медицинский университет;

³ Самарский государственный медицинский университет;

⁴ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет;

⁵ Алтайский государственный медицинский университет;

⁶ Саратовский государственный медицинский университет;

⁷ Красноярская государственная медицинская академия;

⁸ Казанский НИИ иммунологии и микробиологии;

⁹ Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

BASIC THERAPY OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN ADULTS. FINDINGS OF THE NABAT NATIONAL STUDY

A.G.Chuchalin, L.M.Ogorodova, F.I.Petrovsky, A.V.Zhestkov, M.M.Ilkovich, T.I.Martynenko,
A.P.Rebrov, L.Yu.Reutova, Yu.A.Tereshchenko, R.S.Fassakhov, B.A.Chernyak, E.S.Kulikov

Summary

The study was aimed to investigate severe asthma therapy in Russia. It involved 515 patients from 7 Russian cities according to the criteria of severe asthma. Individual registration cards were filled in considering demographic data, principal clinical features, drug therapy. It has been found that both inpatient and outpatient therapy of severe asthma in Russia does not correspond to the standards recommended. The results confirmed high efficiency of inhaled corticosteroids when combined with long-acting β_2 -agonists. This therapy was found to be more effective than other regarding to symptoms, lung function parameters, rate of admission to a hospital and duration of hospital staying. Patients treated with this drug combination were satisfied by the treatment more often.

Резюме

Исследование проведено с целью изучения особенностей терапии тяжелой бронхиальной астмы (БА) в России. В соответствии с использовавшимися критериями тяжелой БА в исследование были включены 515 больных в 7 городах России. В каждом центре заполнялись индивидуальные регистрационные карты, при этом учитывались демографические характеристики пациента, основные аспекты клинического течения заболевания, мониторингования, фармакотерапии. Было обнаружено, что терапия тяжелой астмы в России, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, не соответствует рекомендованным стандартам. Результаты исследования еще раз подтверждают высокую эффективность применения комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов. Данный вид терапии оказался эффективнее других вариантов в отношении симптомов, функции легких, частоты госпитализаций и их длительности, а пациенты, совместно получавшие ингаляционные кортикостероиды и длительнодействующие β_2 -агонисты, были в гораздо большем количестве случаев удовлетворены лечением.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний и характеризуется значительным социальным ущербом [1, 2]. Согласно рекомендациям *GINA*, целью лечения астмы является достижение контроля над болезнью [3]. Несмотря на значительные успехи фармакологии в течение последних нескольких десятков лет, создание препаратов для комбинированной терапии астмы и

декларированную цель лечения, даже в благополучных и развитых странах астма контролируется не более чем у 5 % пациентов [4]. Недостаточный контроль заболевания приводит к снижению качества жизни, госпитализациям и обращениям за неотложной помощью [5]. Очевидно, что чем тяжелее течение астмы, тем сложнее достичь над ней контроля и, при прочих равных условиях, больше ее бремя.

Тяжелая бронхиальная астма представляет собой средоточие всех негативных проявлений и последствий заболевания, и это не только наибольшее количество симптомов/госпитализаций/обращений за неотложной помощью/дорогостоящим медикаментозным лечением, но также высокий риск смерти и снижение производительности труда. Экономический ущерб в мире от астмы выше, чем от ВИЧ и туберкулеза вместе взятых, при этом самая значительная часть расходов связана с тяжестью течения заболевания [1, 2].

Руководство по диагностике и лечению астмы GINA рекомендует подход к ведению заболевания, основанный на 6 взаимосвязанных частях, включающий в себя обучение пациента, регулярный мониторинг, контроль триггеров и т. д. [3]. Однако наиболее важной составляющей успешного лечения, несомненно, является фармакотерапия.

Цель исследования НАБАТ — изучить качество мониторингования, особенности течения и терапии тяжелой БА в России (в этой статье приводятся данные, имеющие отношение к базисной терапии).

Материалы и методы исследования

Исследование НАБАТ (НАциональное эпидемиологическое исследование Бронхиальной Астмы Тяжелого течения) проведено в 8 городах России: в Барнауле, Иркутске, Казани, Красноярске, Самаре, Санкт-Петербурге, Саратове, Томске. Отбор участников исследования проводился согласно следующим параметрам:

1. Соответствие критериям тяжелой БА:

- а) $ОФВ_1 \leq 60$ % от должной величины;
- б) объем терапии более 1 000 мкг/сут. (по беклометазону дипропионату), или при сохраняющихся симптомах на фоне проводимой терапии;
- в) необходимость постоянного (в течение не менее 6 мес. до проведения исследования) применения системных кортикостероидов (СКС) в любой дозе (с или без ингаляционных кортикостероидов (ИКС)).

Для диагностики тяжелой БА было достаточно наличия одного из перечисленных признаков (а, б, в) в течение 4 нед. (для признаков а, б) перед заполнением карты (при этом использовались только те данные, которые уже имелись в медицинской документации или были получены во время проведения спирометрии в рамках данного исследования).

2. Доказанная обратимость бронхиальной обструкции: повышение $ОФВ_1$ более чем на 200 мл и на 12 % относительно показателя до применения бронходилататора, одновременное сочетание изменения $ОФВ_1$ на 200 мл и 12 % обязательно, а также отсутствие сочетания $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70$ % и $ОФВ_1 < 80$ % от должного показателя после ингаляции 400 мкг салбутамола при помощи спейсера (данные должны быть получены при проведении исследования функции внешнего дыхания в рам-

ках данного исследования или документально подтверждены соответствующим тестом, выполненным в течение предшествующих 12 мес.).

3. Возраст — старше 18 и младше 60 лет.

4. Отсутствие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации.

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 575 больных с установленным диагнозом тяжелая БА; 60 карт были исключены из анализа в связи с ошибками или низким качеством заполнения. Таким образом, были обработаны индивидуальные регистрационные карты 515 пациентов, средний возраст которых составил $45,8 \pm 0,5$ года.

В каждом центре заполнялись индивидуальные регистрационные карты (ИРК), состоящие из 2 разделов. Раздел 1 заполнялся врачом, все вносимые данные должны были документально подтверждаться или быть получены самим исследователем. Раздел 2 заполнялся пациентом в отсутствие врача. При заполнении ИРК учитывались демографические характеристики пациента, основные аспекты диагностики, клинического течения заболевания, мониторингования, фармакотерапии. Основными полученными показателями были следующие: возраст; продолжительность заболевания; $ОФВ_1$ (% от должного); $ФЖЕЛ$ (% от должного); изменения $ОФВ_1$ (% в тесте с бронхолитиком); индекс Тиффно; уровень сывороточного IgE (Ме/мл); количество документированных госпитализаций за последние 12 мес.; продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес.; количество документированных курсов приема СКС за последние 12 мес.; продолжительность документированных курсов приема СКС за последние 12 мес.; количество дневных симптомов за последнюю нед.; количество ночных симптомов за последнюю нед.; количество вызовов скорой помощи за последние 12 мес.; количество совершенных запланированных визитов за последние 12 мес.; количество совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес.; количество совершенных визитов из-за побочных эффектов антиастматической терапии за последние 12 мес.; доза ИКС на момент включения в исследование, мкг/сут.; доза ИКС при последней госпитализации, мкг/сут.; доза ИКС, применявшаяся регулярно на протяжении года, мкг/сут.; количество случаев использования средства скорой помощи за последнюю нед.

Также указывался фенотип клинического течения тяжелой БА, в случае соответствия пациента следующим критериям [6]:

1. Терапевтически-резистентная астма без определенного фенотипа: симптомы сохраняются, несмотря на применение высоких доз ИКС длительное время (беклометазона дипропионат более 2 000 мкг/сут. или любой другой ИКС в эквивалентной дозе не менее 5 мес.).

2. Фатальная и близкая к фатальной астма: близкие к фатальным эпизоды астмы, сопровождающиеся

гиперкапнией или требующие ИВЛ. Повторные жизнеугрожающие приступы, несмотря на адекватную терапию ИКС или повторные курсы системных кортикостероидов.

3. Нестабильная (*brittle*) астма: внезапные острые приступы, развивающиеся в течение минут/часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы (хорошего самочувствия), или широко варьирующаяся бронхиальная обструкция со значительными колебаниями ПСВ (> 40 % в течение дня на протяжении не менее 50 % времени за период в 150 дней), несмотря на применение высоких доз ИКС (1 500 мкг и более беклометазона дипропионата или эквивалент в сутки).
4. Хроническая тяжелая астма с постоянной бронхиальной обструкцией: постоянная бронхиальная обструкция с эпизодами внезапного ухудшения или без них, заболевание требует системной терапии КС, которая, тем не менее, приводит к неполному ответу в течение последних 12 мес.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ *Statistica for Windows 6.0*. Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности 2 × 2) использовался критерий χ^2 или 2-сторонний точный критерий Фишера, для сравнения количественных и полуколичественных признаков — U критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде $X \pm x$, где X — среднее арифметическое, x — ошибка среднего. Также определялось отношение шансов (*OR*). Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Базисная терапия на стационарном и амбулаторном этапах

В ходе исследования были получены данные о фармакотерапии при последней госпитализации (табл. 1), на момент включения в исследование (табл. 2, 3), а также о регулярном лечении на протяжении последнего года (табл. 4–6).

Наиболее часто в качестве препаратов базисной терапии в стационарных условиях используются недорогие генерики беклометазона и будесонида (данные не приведены). В большинстве случаев применяется монотерапия ИКС, и, значительно реже, комбинация ИКС + длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) или теofilлин медленного высвобождения (ТЕО). По всей вероятности, это связано с недостаточным финансированием, которое не позволяет лечебным учреждениям приобретать дорогостоящие оригинальные препараты и ДДБА. Низкая частота использования ТЕО, вероятно, обусловлена боязнью побочных эффектов и невозможностью в большинстве стационаров мониторировать уровень ТЕО крови и, как следствие, правильно подобрать дозу. В сравнении со стационарной терапией, в выборе вариантов базисного лечения на момент включения в исследование, а также на протяжении последнего года значимых различий обнаружено не было: около 30 % пациентов получали комбинацию ИКС + ДДБА и порядка 45 % и 25 % — монотерапию или сочетание ИКС + ТЕО соответственно.

Некоторым оправданием низкой частоты использования комбинированной терапии на стационарном

Таблица 1

Дозы использовавшихся ИКС при последней госпитализации в зависимости от сопутствующей комбинации (в регистрационных картах раздел был заполнен у 221 пациента)

| Препарат, кол-во пациентов его использовавших (%)* | Вид комбинации** | Кол-во наблюдений | Средняя доза, мкг / сут. |
|--|------------------|-------------------|--------------------------|
| БДП***, 67 (30,3) | Монотерапия | 51 | 1 013 ± 75 |
| | ДДБА | 6 | 1 100 ± 224 |
| | ТЕО | 10 | 680 ± 158 |
| БУД, 94 (42,5) | Монотерапия | 61 | 1 279 ± 49 |
| | ДДБА | 17 | 1 287 ± 87 |
| | ТЕО | 16 | 1 469 ± 101 |
| ФП, 55 (24,9) | Монотерапия | 14 | 964 ± 98 |
| | ДДБА | 37 | 808 ± 51 |
| | ТЕО | 3 | 750 ± 144 |
| Вне зависимости от типа ИКС | Монотерапия | 129 | 1 143 ± 41 |
| | ДДБА | 60 | 973 ± 53 |
| | ТЕО | 30 | 1 135 ± 103 |

Примечание: * — флутиказон (отдельно не указан) был назначен 5 пациентам; **–*** — здесь и далее в табл. используются следующие сокращения: ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты; ТЕО — теofilлины медленного высвобождения; БДП — беклометазона дипропионат; БУД — будесонид; ФП — флутиказона пропионат.

Дозы использовавшихся ИКС, по данным на момент включения, в исследование в зависимости от сопутствующей комбинации (в регистрационных картах раздел был заполнен у 473 пациентов)

| Препарат, кол-во пациентов, его использовавших (%)* | Вид комбинации | Кол-во наблюдений | Средняя доза, мкг / сут. |
|---|----------------|-------------------|--------------------------|
| БДП, 143 (30,2) | Монотерапия | 70 | 1 085 ± 59 |
| | ДДБА | 27 | 1 213 ± 61 |
| | ТЕО | 45 | 1 058 ± 72 |
| БУД, 164 (34,7) | Монотерапия | 90 | 1 218 ± 40 |
| | ДДБА | 28 | 1 134 ± 61 |
| | ТЕО | 45 | 1 187 ± 49 |
| ФП, 147 (31,1) | Монотерапия | 48 | 886 ± 39 |
| | ДДБА | 91 | 805 ± 31 |
| | ТЕО | 8 | 719 ± 88 |
| Вне зависимости от типа ИКС | Монотерапия | 220 | 1 110 ± 29 |
| | ДДБА | 148 | 948 ± 29 |
| | ТЕО | 103 | 1 124 ± 43 |

Примечание: * — флунизолид (отдельно не указан) использовали 19 пациентов.

этапе может быть то, что основной целью госпитализации чаще всего является купирование обострений (при последней госпитализации 309 пациентов (60 %) получали СКС) или прохождение обследования (например, для продления инвалидности), поэтому врачи могли не уделять большого внимания назначению адекватной тяжести течения терапии.

Пациенты, получавшие комбинацию ИКС + ДДБА на момент включения в исследование, имели меньшее количество дневных и ночных симптомов, а также случаев применения средств скорой помощи, при этом используя меньшую дозу ИКС. При регулярной терапии сочетанием ИКС + ДДБА на протяжении последнего года пациенты имели меньшее количество госпитализаций и их продолжительность (в сравнении с монотерапией ИКС), меньшую частоту визитов из-за ухудшения течения астмы и большее количество запланированных визитов при меньшей использовавшейся дозе ИКС. Полученные данные позволяют говорить о преимуществе комбинированной терапии ИКС + ДДБА перед другими видами базисного лечения (в рамках приведенного сравнения) в отношении как клинического течения заболевания, так и использования ресурсов здравоохранения. Значительным преимуществом сочетанного применения ИКС + ДДБА может быть и снижение риска развития побочных эффектов от терапии кортикостероидами. И хотя различия в дозах ИКС при разных подходах невелики (не более 200 мкг/сут.), они могут быть клинически значимыми, особенно при частых повторных курсах СКС.

Обращают на себя внимание наихудшие показатели функции легких (ОФВ₁) в группе пациентов, получавших ИКС + ТЕО на момент исследования и регулярно на протяжении последнего года. Не вполне

объяснима большая частота назначения комбинации ИКС + ТЕО на амбулаторном этапе. Сложность фармакокинетики, узкий терапевтический диапазон, непредсказуемость побочных эффектов и отсутствие в рутинной практике мониторинга сывороточной концентрации делают этот класс препаратов не самым идеальным вариантом терапии. Скорее всего, выбор комбинации средств в пользу ИКС + ТЕО основан на желании врачей усилить монотерапию ИКС у тех пациентов, которые не могут себе позволить приобретение дорогостоящих ДДБА или комбинированных препаратов, таких как Серетид или Симбикорт.

Из 515 включенных в исследование пациентов на момент заполнения карт 197 (38,3 %) постоянно получали терапию СКС. Достоверных различий в преобладании мужского или женского пола среди получающих/не получающих СКС выявлено не было (среди мужчин 31,4 % регулярно принимали СКС, среди женщин — 40,7 %, для мужчин, в сравнении с женщинами, $OR = 0,67$; $p = 0,054$). Результаты, полученные при сравнении клинической характеристики пациентов, получавших и не получавших СКС регулярно, вполне ожидаемы и непротиворечивы. Отдельно необходимо отметить в 2 раза большую частоту регулярного применения СКС у пациентов, получавших ИКС + ТЕО, в сравнении с применявшими ИКС + ДДБА ($OR = 2,11$; $p = 0,006$).

Фенотипы терапевтически-резистентной астмы и базисная терапия

Пациенты с терапевтически-резистентной астмой без определенного фенотипа и нестабильной астмой применяли комбинацию ИКС + ДДБА на протяжении последнего года в большем количестве случаев,



СЕРЕВЕНТ™

- Надежный контроль над симптомами бронхиальной астмы в течение 12 часов
- Высокая селективность, гарантирующая безопасность
- Возможность снижения дозы ингаляционных кортикостероидов при совместном применении
- Единственный бронходилататор, улучшающий качество сна у больных с бронхиальной астмой
- Удобство для пациента: одно - или двукратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный эффект
в течение
12 часов

СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафоат)

Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мкг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. **Регистрационный номер:** П № 012553/01-2000 от 28.12.2000.

Фармакологические свойства. Сальметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата.** **Взрослые:** Серевент показан - для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); - для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы.** **Взрослые:** Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ. По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза: по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.

Дополнительную информацию вы можете получить из листка-вкладыша к препарату или обратиться в представительство компании Глаксо Смит Кляйн.



Дозированный ингалятор, 25 мкг сальметерола в одной ингаляционной дозе, 60 доз в одном ингаляторе.



GlaxoSmithKline

ГлаксоСмитКляйн
Фармасьютикалз
Представительство в России:
Россия, 117418 Москва,
Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: +7 (095) 777-8900

чем монотерапию ИКС, в сравнении с пациентами, не имевшими терапевтически-резистентного заболевания (при терапевтически-резистентной астме без определенного фенотипа $OR = 5,19$, $p = 0,0001$; при нестабильной астме $OR = 4,23$, $p = 0,0001$). Эта же

группа пациентов получала ИКС совместно с ДДБА в несколько раз чаще (от 3 до 7 раз, данные не приводятся), чем ИКС, по сравнению с "обычными" больными при последней госпитализации и на момент включения в исследование.

Таблица 3

Характеристика течения БА в зависимости от варианта терапии, использовавшегося на момент включения в исследование (указаны только показатели, имеющие достоверные отличия между группами)*

| Показатель | Монотерапия ИКС | ИКС + ДДБА | ИКС + ТЕО | P | | |
|---|-----------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | | | | Монотерапия ИКС vs. ИКС + ДДБА | Монотерапия ИКС vs. ИКС + ТЕО | ИКС + ТЕО vs. ИКС + ДДБА |
| Возраст (лет) | 46,1 ± 0,8 | 43,5 ± 1,0 | 48,5 ± 0,9 | 0,089 | 0,059 | 0,002 |
| Продолжительность заболевания (лет) | 13,5 ± 0,6 | 12,5 ± 0,7 | 14,5 ± 0,8 | 0,303 | 0,202 | 0,023 |
| ОФВ ₁ (% от должного) | 68,7 ± 1,2 | 70,46 ± 1,4 | 64,2 ± 1,7 | 0,336 | 0,017 | 0,002 |
| ФЖЕЛ (% от должного) | 77,1 ± 1,4 | 77,3 ± 1,5 | 73,9 ± 1,8 | 0,766 | 0,095 | 0,038 |
| ΔОФВ ₁ (% в тесте с бронхолитиком) | 28,4 ± 1,1 | 23,2 ± 1,1 | 24,5 ± 1,2 | < 0,0005 | 0,094 | 0,086 |
| Индекс Тиффно | 73,8 ± 0,9 | 76,4 ± 1,2 | 70,0 ± 1,3 | 0,051 | 0,065 | 0,001 |
| Уровень сывороточного IgE (Ме / мл) | 230,9 ± 35,3 | 296,0 ± 42,9 | 229,4 ± 33,6 | 0,039 | 0,415 | 0,384 |
| Кол-во документированных госпитализаций за последние 12 мес. | 1,13 ± 0,08 | 0,82 ± 0,09 | 1,12 ± 0,13 | 0,002 | 0,524 | 0,053 |
| Продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес. | 19,1 ± 1,3 | 14,4 ± 1,7 | 19,3 ± 2,2 | 0,004 | 0,626 | 0,056 |
| Продолжительность документированных курсов приема СКС за последние 12 мес. | 27,8 ± 3,6 | 30,8 ± 5,1 | 15,4 ± 3,3 | 0,505 | 0,017 | 0,122 |
| Кол-во дневных симптомов за последнюю неделю | 18,2 ± 1,1 | 11,9 ± 1,0 | 14,7 ± 1,1 | < 0,0001 | 0,205 | 0,004 |
| Кол-во ночных симптомов за последнюю неделю | 7,26 ± 0,59 | 4,55 ± 0,51 | 6,71 ± 0,65 | < 0,0001 | 0,537 | < 0,0001 |
| Кол-во совершенных запланированных визитов за последние 12 мес. | 5,26 ± 0,39 | 6,48 ± 0,39 | 4,83 ± 0,45 | < 0,0005 | 0,926 | 0,002 |
| Кол-во совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес. | 4,44 ± 0,38 | 3,12 ± 0,35 | 4,14 ± 0,43 | 0,004 | 0,915 | 0,010 |
| Доза ИКС на момент включения в исследование (мкг / сут.) | 1 110 ± 29 | 948 ± 29 | 1124 ± 43 | 0,0007 | 0,554 | 0,0009 |
| Доза ИКС, применявшаяся регулярно на протяжении года (мкг / сут.) | 1 089 ± 29 | 923 ± 28 | 1100 ± 43 | 0,0005 | 0,733 | 0,002 |
| Кол-во случаев использования средств скорой помощи за последнюю неделю | 39,8 ± 1,8 | 25,9 ± 2,2 | 33,4 ± 2,7 | < 0,0001 | 0,021 | 0,001 |

Примечание: * — 2 пациента использовали комбинацию ИКС + ДДБА + ТЕО.

Дозы использовавшихся ИКС регулярно на протяжении последнего года в зависимости от сопутствующей комбинации (в регистрационных картах раздел был заполнен у 474 пациентов)

| Препарат, кол-во пациентов, его использовавших (%)* | Вид комбинации | Кол-во наблюдений | Средняя доза, мкг / сут. |
|---|----------------|-------------------|--------------------------|
| БДП, 136 (28,7) | Монотерапия | 64 | 1 122 ± 64 |
| | ДДБА | 24 | 1 085 ± 64 |
| | ТЕО | 46 | 1 007 ± 69 |
| БУД, 159 (33,5) | Монотерапия | 82 | 1 180 ± 39 |
| | ДДБА | 25 | 1 207 ± 59 |
| | ТЕО | 48 | 1 202 ± 51 |
| ФП, 162 (34,2) | Монотерапия | 37 | 838 ± 51 |
| | ДДБА | 99 | 798 ± 29 |
| | ТЕО | 14 | 768 ± 61 |
| Вне зависимости от типа ИКС | Монотерапия | 194 | 1 099 ± 31 |
| | ДДБА | 148 | 914 ± 28 |
| | ТЕО | 114 | 1 090 ± 41 |

Примечание: * — флунизолид (отдельно не указан) использовали 17 пациентов.

Врачи также отдавали предпочтение комбинации ИКС + ТЕО перед монотерапией ИКС в случае терапевтически-резистентной астмы без определенного фенотипа ($OR = 3,33$, $p = 0,0003$). При нестабильной астме комбинация ИКС + ДДБА использовалась в 4 раза чаще по сравнению с применением ИКС и ТЕО ($OR = 4,17$, $p = 0,0006$).

Было обнаружено, что практически все пациенты (117 из 119) с фенотипом хронической тяжелой астмы с постоянной обструкцией регулярно получали СКС (для пациентов с этим фенотипом, по сравнению с пациентами, не имевшими терапевтически-резистентной астмы, $OR = 260,7$; $p < 0,0001$).

Таким образом, врачи продолжают назначать рекомендованный GINA вариант терапии (ИКС + ДДБА) только "самым тяжелым и самым проблемным" пациентам. При этом пациенты, получающие ИКС + ДДБА и с большей вероятностью являющиеся "терапевтически-резистентными", имеют существенно лучшие показатели течения заболевания, по сравнению с больными, использующими монотерапию ИКС. Исходя из этого, было бы логично предположить, что более широкое применение ИКС + ДДБА среди "обычных" пациентов может привести к значительному улучшению контроля заболевания, вплоть до таких высоких показателей, которыми являются полный и хороший контроль. Существуют свидетельства успешного использования комбинированной терапии при нестабильном варианте тяжелой астмы и доказательства того, что совместное применение ИКС + ДДБА может привести к достижению очень высокого уровня контроля у большинства пациентов, по сравнению с монотерапией ИКС или комбинацией ИКС + ТЕО [7].

Удовлетворенность лечением и варианты базисной терапии

При заполнении раздела 2 регистрационной карты пациенты оценивали свою удовлетворенность получаемым лечением по 3-балльной шкале: удовлетворен; затрудняюсь ответить; не удовлетворен. Для обработки полученных результатов и проведения сравнений вариантов ответов "не удовлетворен" и "затрудняюсь ответить" были объединены в одну группу — "не удовлетворен".

Пациенты, получавшие комбинацию ИКС + ДДБА на протяжении последнего года, а также во время исследования, были в гораздо большем количестве случаев (более чем в 2 раза) удовлетворены лечением (на момент заполнения регистрационной карты), чем больные, использовавшие иные варианты терапии (табл. 7). Вероятнее всего, это связано с более высокой клинической эффективностью данной комбинации и более пристальным вниманием со стороны врачей, косвенным признаком которого может быть количество совершенных запланированных визитов (табл. 3, 5).

Необходимо отметить, что пациенты, удовлетворенные лечением, получали меньшие дозы ИКС на момент включения в исследование и регулярно на протяжении последнего года, по сравнению с пациентами, неудовлетворенными получаемой терапией (на момент включения в исследование — 1015 ± 23 vs. 1127 ± 32 мкг/сут., $p = 0,008$; регулярно на протяжении года — 991 ± 22 vs. 1095 ± 32 мкг/сут., $p = 0,019$), что также может быть следствием более частого использования ИКС + ДДБА среди "удовлетворенных" пациентов, а этот вариант терапии отличался несколько меньшими средними дозами ИКС (табл. 3, 5).

Невысокая частота использования комбинации ИКС + ДДБА может быть следствием низких ожиданий врачей и пациентов от терапии тяжелой астмы. И врачи, и пациенты могут расценивать изменения течения заболевания на фоне монотерапии ИКС как значительные и достаточные и не стремиться к улучшению контроля и выбору более адекватной терапии. Из 515 включенных в исследование пациентов ни у одного не было хорошо контролируемой астмы, средняя частота использования средств скорой помощи составила 5 раз в сутки при почти ежедневных ноч-

ных пробуждениях из-за болезни, при этом большинство пациентов (287) указали, что удовлетворены получаемой терапией. Хотя в настоящее время неизвестно, может ли при тяжелой астме быть достигнут полный или хороший контроль, такое большое количество симптомов не должно представляться удовлетворительным. Необходимо стремиться к наилучшим из возможных результатов, используя при этом максимально эффективные подходы.

Наименее привлекательным с точки зрения удовлетворенности получаемым лечением выглядит сов-

Таблица 5

Характеристика течения БА в зависимости от варианта терапии, использовавшегося регулярно на протяжении года (указаны только показатели, имеющие достоверные отличия между группами)*

| Показатель | Монотерапия ИКС | ИКС + ДДБА | ИКС + ТЕО | P | | |
|---|-----------------|-------------|-------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | | | | Монотерапия ИКС vs. ИКС + ДДБА | Монотерапия ИКС vs. ИКС + ТЕО | ИКС + ТЕО vs. ИКС + ДДБА |
| Возраст (лет) | 45,6 ± 0,9 | 43,9 ± 1,0 | 48,4 ± 0,9 | 0,282 | 0,027 | 0,003 |
| ОФВ ₁ (% от должного) | 68,6 ± 1,3 | 70,3 ± 1,5 | 64,8 ± 1,7 | 0,416 | 0,037 | 0,006 |
| ФЖЕЛ (% от должного) | 75,6 ± 1,5 | 77,9 ± 1,5 | 74,8 ± 1,8 | 0,164 | 0,516 | 0,039 |
| Индекс Тиффно | 75,5 ± 1,1 | 74,5 ± 1,1 | 70,8 ± 1,2 | 0,865 | 0,043 | 0,029 |
| Кол-во документированных госпитализаций за последние 12 мес. | 1,16 ± 0,08 | 0,83 ± 0,09 | 1,08 ± 0,12 | 0,002 | 0,255 | 0,089 |
| Продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес. | 20,2 ± 1,5 | 13,9 ± 1,6 | 18,5 ± 2,1 | 0,001 | 0,238 | 0,074 |
| Продолжительность документированных курсов приема СКС за последние 12 мес. | 29,0 ± 4,1 | 32,3 ± 5,1 | 14,6 ± 2,8 | 0,748 | 0,014 | 0,051 |
| Кол-во дневных симптомов за последнюю неделю | 16,8 ± 1,1 | 12,6 ± 1,1 | 15,7 ± 1,1 | 0,002 | 0,787 | 0,002 |
| Кол-во ночных симптомов за последнюю неделю | 6,82 ± 0,64 | 4,72 ± 0,49 | 7,15 ± 0,66 | 0,005 | 0,047 | < 0,0001 |
| Кол-во совершенных запланированных визитов за последние 12 мес. | 4,69 ± 0,39 | 6,99 ± 0,40 | 4,93 ± 0,45 | < 0,0001 | 0,480 | 0,0001 |
| Кол-во совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес. | 4,27 ± 0,39 | 3,10 ± 0,35 | 4,26 ± 0,45 | 0,010 | 0,698 | 0,006 |
| Доза ИКС на момент включения в исследование (мкг / сут.) | 1128 ± 31 | 939 ± 29 | 1114 ± 41 | < 0,0001 | 0,919 | 0,001 |
| Доза ИКС, применявшаяся регулярно на протяжении года (мкг / сут.) | 1099 ± 31 | 914 ± 28 | 1090 ± 41 | 0,0001 | 0,901 | 0,001 |
| Кол-во случаев использования средств скорой помощи за последнюю неделю | 36,9 ± 1,9 | 27,6 ± 2,0 | 35,9 ± 2,7 | 0,0003 | 0,590 | 0,005 |

Примечание: * — 18 пациентов использовали комбинацию ИКС + ДДБА + ТЕО.

местное применение ИКС + ТЕО: примерно в 2 раза меньше пациентов были удовлетворены этим вариантом терапии, по сравнению с монотерапией ИКС, и более чем в 4 раза меньше — по сравнению с комбинацией ИКС + ДДБА.

Пациенты, регулярно получавшие СКС, гораздо реже были удовлетворены лечением, чем пациенты, использовавшие СКС эпизодически или не использовавшие их вовсе ($OR = 0,38$; $p = 0,0001$).

Заключение

В качестве терапии 1-го ряда при тяжелой персистирующей астме руководство *GINA* рекомендует комбинацию ИКС и ДДБА, а при необходимости — и другие препараты [3]. Как показало данное исследование, терапия тяжелой астмы в России, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, не соответствует рекомендованным стандартам. Несмотря на убедительные и многочисленные доказательства преимущества совместного применения ИКС и

ДДБА, большинство пациентов используют монотерапию ИКС [8, 9].

Вопреки тому, что согласно ряду исследований комбинация ИКС + ТЕО отличается несколько большей эффективностью, по сравнению с монотерапией ИКС, в данной работе установлено, что дополнительное применение ТЕО на момент исследования и регулярно на протяжении последнего года ассоциировано с худшими показателями ОФВ₁, а также значительно меньшим количеством пациентов, удовлетворенных терапией, по сравнению с монотерапией ИКС или их комбинацией с ДДБА [10]. Полученные данные нельзя объяснить только тем, что такие пациенты чаще имеют терапевтически-резистентную астму (по сравнению с теми, кто получал монотерапию ИКС) или чаще получают СКС на регулярной основе (по сравнению с теми, кто получал ИКС + ДДБА). При терапевтически-резистентной астме со сходной частотой назначалась комбинация ИКС + ДДБА, а пациенты, использовавшие монотерапию ИКС, также часто получали СКС регулярно. Единственным, и

Таблица 6

Характеристика течения БА в зависимости от регулярности применения СКС на протяжении года (приведены только показатели, имеющие достоверные различия между группами)

| Показатель | Постоянный прием СКС | | Нет постоянного приема СКС | | Уровень p |
|---|----------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|
| | Кол-во наблюдений | Значение ($X \pm x$) | Кол-во наблюдений | Значение ($X \pm x$) | |
| Продолжительность заболевания, лет | 197 | 15,2 ± 0,7 | 318 | 12,7 ± 0,5 | 0,004 |
| ОФВ ₁ (% от должного) | 197 | 61,9 ± 1,2 | 318 | 71,2 ± 1,0 | < 0,0001 |
| ФЖЕЛ (% от должного) | 197 | 69,6 ± 1,3 | 318 | 79,9 ± 1,1 | < 0,0001 |
| Кол-во документированных госпитализаций за последние 12 мес. | 197 | 1,51 ± 0,09 | 318 | 0,79 ± 0,06 | < 0,0001 |
| Продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес. | 197 | 26,0 ± 1,7 | 318 | 13,3 ± 0,9 | < 0,0001 |
| Кол-во дневных симптомов за последнюю неделю | 197 | 17,9 ± 1,1 | 317 | 14,6 ± 0,8 | 0,003 |
| Кол-во ночных симптомов за последнюю неделю | 197 | 8,11 ± 0,63 | 318 | 5,41 ± 0,37 | < 0,0001 |
| Кол-во вызовов скорой помощи за последние 12 мес. | 197 | 5,55 ± 0,61 | 317 | 2,53 ± 0,39 | < 0,0001 |
| Кол-во совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес. | 197 | 5,06 ± 0,36 | 317 | 3,24 ± 0,27 | < 0,0001 |
| Кол-во совершенных визитов из-за побочных эффектов антиастматической терапии за последние 12 мес. | 197 | 0,49 ± 0,13 | 318 | 0,17 ± 0,04 | 0,005 |
| Доза ИКС при последней госпитализации (мкг / сут.) | 93 | 1007 ± 53 | 127 | 1158 ± 38 | 0,014 |
| Кол-во случаев использования средств скорой помощи за последнюю неделю | 196 | 43,1 ± 2,1 | 317 | 30,3 ± 1,4 | < 0,0001 |

Частота использования различных типов базисной терапии в зависимости от удовлетворенности получаемым лечением (указаны только достоверные показатели отношения шансов)

| Варианты терапии, использовавшиеся на момент включения в исследование | Удовлетворенность получаемым лечением | | Отношение шансов | p |
|---|---------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| | Удовлетворены | Не удовлетворены | | |
| ИКС + ДДБА | 111 (75,0) | 37 (25) | 2,45 | 0,0001 |
| Монотерапия ИКС | 121 (55,0) | 99 (45,0) | | |
| ИКС + ТЕО | 43 (41,8) | 60 (58,2) | 0,59 | 0,032 |
| Монотерапия ИКС | 121 (55,0) | 99 (45,0) | | |
| ИКС + ТЕО | 43 (41,8) | 60 (58,2) | 0,24 | 0,0001 |
| ИКС + ДДБА | 111 (75,0) | 37 (25) | | |
| Варианты терапии, использовавшиеся регулярно на протяжении года | | | | |
| ИКС + ДДБА | 111 (75,0) | 37 (25) | 2,11 | 0,002 |
| Монотерапия ИКС | 114 (58,8) | 80 (41,2) | | |
| ИКС + ТЕО | 46 (40,4) | 68 (59,6) | 0,47 | 0,002 |
| Монотерапия ИКС | 114 (58,8) | 80 (41,2) | | |
| ИКС + ТЕО | 46 (40,4) | 68 (59,6) | 0,23 | 0,0001 |
| ИКС + ДДБА | 111 (75,0) | 37 (25) | | |

весьма условным, предположением может быть то, что пациенты, получающие ИКС + ТЕО, имеют более низкий социальный статус или наблюдаются у менее квалифицированных специалистов, возможно, не выполняющих все рекомендованные компоненты терапии заболевания (в ходе исследования НАБАТ не собирались данные о социальном статусе, доходах пациентов, а также о специалистах, назначивших терапию). Возможно также, что комбинация ИКС + ТЕО в силу каких-либо причин просто неприемлема при тяжелой астме.

Данные исследования НАБАТ еще раз подтверждают высокую эффективность применения комбинации ИКС + ДДБА. Этот вид терапии оказался эффективнее других вариантов в отношении симптомов, функции легких, частоты госпитализаций и их длительности, а пациенты, совместно получавшие ИКС и ДДБА, были в гораздо большем количестве случаев удовлетворены лечением. Результаты исследования GOAL показывают, что дополнительное применение ДДБА позволяет достичь хорошо контролируемой астмы у подавляющего большинства пациентов, и, хотя они и не могут быть напрямую экстраполированы на тяжелое течение заболевания, принимая во внимание данные исследования НАБАТ, можно предположить, что более широкое использование комбинированной терапии ИКС и ДДБА может существенно улучшить уровень контроля наиболее беспокоящей, терапевтически проблемной и затратной формы астмы [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma, 2003. The global burden of asthma: A summary. [Электронный ресурс]. 2003. Доступ: http://207.159.65.33/wadsetup/materials_03/sum.doc
2. World Health Organization. WHO fact sheet no 206: Bronchial asthma. WHO. [Электронный ресурс], 2000. Доступ: <http://www.who.int/inf-iss/en/fact206.html>
3. Global Initiative for Asthma. Workshop Report [Электронный ресурс], 2002. Доступ: <http://www.ginasthma.com/workshop.pdf>
4. AIRE, 1999. Asthma insights and reality in Europe: Executive summary. [Электронный ресурс], 1999. Доступ: http://www.asthma.ac.psiweb.com/executive/mn_exec_summary_index.html
5. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary. [Электронный ресурс], 1998. Доступ: http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm
6. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198–1208.
7. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Новые подходы к ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования "BRILLIANT" — часть I). Аллергология 2002; 1: 3–11.
8. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии стероидзависимой бронхиальной астмы. Пульмонология 1998; 3: 64–70.
9. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368–1373.
10. Lim S., Jatakanon A., Gordon D. et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. Thorax 2000; 55: 837–841.
11. 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.