

37. Дрожжев М.Е., Каганов С.Ю. Гормоназависимая бронхиальная астма у детей. Клинические особенности и лечение. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1995; 6: 31–37.

38. Богорад А.Е. Клинико-генетические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.234

*Л.В.Кисляк, А.С.Соколов, А.Г.Чучалин*

## **БЕНАКОРТ В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

BENACORT IN OUT-PATIENT THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

*L.V.Kislyak, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin*

### Summary

A cost-effectiveness analysis of supporting therapy was carried out in 30 various severity asthmatic patients against the background of use foreign anti-asthmatic drugs in 1997–1998 and the home inhaled glucocorticosteroid Benacort in 1999–2000. The patients at the exacerbation applied Benacort 800 mcg daily and then the dose was reduced up to 400–600 mcg daily in mild and moderate asthmatic patients if the stable state was achieved, but not less than in 3 months.

The therapy efficiency was estimated by clinical symptoms dynamics, the daily need in  $\beta_2$ -agonists, a lung function dynamics before and in 1, 3 and 5 months of the treatment. The night asthmatic attacks disappeared in all the patients within 2–3 weeks, the need in inhaled bronchodilators decreased sharply over a month, and a frequency of daytime asthma and cough attacks also decreased. Lung function parameters became normal in the mild asthma patients in 3 months and improved significantly in the moderate and severe asthma patients over 3 and 5 months accordingly, though the severe asthma patients did not reach the normal lung function values. We did not reveal undesirable local effects of Benacort but we had to abolish the drug in one patient after 4 days of the treatment because of severe cough. Generally, the out-patient application of Benacort as the basic therapy in various severity asthmatic patients was shown to control the disease course, to improve the quality of life and to reduce the yearly cost of supporting therapy for mild, moderate and severe bronchial asthma in 2.2, 1.48 and 1.71 times accordingly.

### Резюме

Проведен анализ стоимости поддерживающей терапии у 30 больных БА различной степени тяжести в 1997–1998 гг. на фоне использования зарубежных противоастматических средств и в 1999–2000 гг., когда в качестве базисного препарата использовался отечественный ингаляционный ГКС бенакорт. Для купирования обострения пациенты сначала ингалировали бенакорт в суточной дозе 800 мкг, после достижения клинической ремиссии не менее чем через 3 мес у больных БА легкой и средней степени тяжести суточная доза бенакорта снижалась до 400–600 мкг.

Оценка эффективности проводилась по динамике клинических симптомов, суточной потребности в  $\beta_2$ -адреностимуляторах, динамике ФВД до начала лечения, через 1, 3 и 5 мес. Установлено, что в течение 2–3 нед у всех больных прекратились ночные приступы удушья, через месяц резко снизилась потребность в ингаляционных бронхолитиках, уменьшилась частота приступов удушья и кашля днем. У больных БА легкой степени тяжести параметры ФВД нормализовались через 3 мес, у больных БА средней и тяжелой степени тяжести достоверное улучшение параметров ФВД отмечено через 3 и 5 мес соответственно, хотя у больных тяжелой БА показатели не достигли должных величин. Нами не выявлены нежелательные местные эффекты бенакорта. У 1 больной из-за выраженного кашля пришлось прекратить лечение через 4 дня. Показано, что применение бенакорта в качестве базисной терапии у амбулаторных больных БА различной степени тяжести позволяет добиться контроля течения заболевания, повысить качество жизни больных и снизить стоимость поддерживающей терапии в год для 1-го больного БА легкой, средней и тяжелой степени тяжести в 2,2, 1,48, 1,71 раза соответственно.

Российская национальная программа по борьбе с бронхиальной астмой (БА), построенная в соответствии с принципами *GINA*, базируется на двух основных постулатах: концепции болезни и ступенчатом подходе к терапии данного заболевания [1,5]. Признание воспалительной концепции БА позволяет обосновать необходимость базисной противовоспалительной терапии, объем которой определяется в зависимости от степени тяжести заболевания [1,2,6]. Цель базисной терапии заключается в уменьшении выраженности воспаления в слизистой дыхательных путей, профилактике необратимых изменений в стенке бронхиального дерева, достижении длительной стойкой ремиссии в течении болезни. Основными базисными противовоспалительными средствами являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) [3,4]. Они применяются, начиная со 2-й ступени терапии БА, и их удельный вес особенно высок у больных БА тяжелой и средней степени тяжести. В настоящее время в мировой пульмонологической практике используются ГКС четырех поколений. Их физико-химические свойства обуславливают различия местной противовоспалительной активности и системного влияния. Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает ингаляционный препарат бенакорт в виде пудры, помещенной в циклохалер, на основе будесонида — ГКС 3-го поколения. Он обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и мощной противовоспалительной активностью [2]. Будесонид используется в различных лекарственных формах: в виде аэрозоля, раствора для небулизации, сухой ингаляции. Преимуществом сухих ингаляций является отсутствие вредного влияния пропеллентов на дыхательные пути, простота и удобство техники ингаляции, а также экологическая безопасность.

Целью нашей работы являлся сравнительный анализ стоимости базисной терапии БА различной степени тяжести у амбулаторных больных с помощью терапии зарубежными противоастматическими препаратами и/или отечественными лекарственными средствами в соответствии с принципами Российской формулярной системы по лечению больных БА. Работа проводилась на базе районной поликлиники № 87 Восточного административного округа Москвы. Поликлиника обслуживает 40 тыс. населения, на учете состоит 501 пациент БА, из них 320 пациентов БА легкой степени тяжести, 90 больных БА средней степени тяжести, 91 больной с тяжелой БА. Для проведения анализа нами были отобраны 30 амбулаторных карт пациентов, лечение которых осуществлялось в соответствии с современными принципами терапии астмы. Следует отметить, что в условиях сложной экономической ситуации в России лишь у незначительной части наблюдаемых нами пациентов возможно было назначение терапии в объеме, соответствующем степени тяжести БА.

Нами был проведен анализ амбулаторных карт 10 пациентов БА легкой степени тяжести, 10 пациентов

БА средней степени тяжести и 10 больных тяжелой БА. Мы проанализировали течение болезни и определили стоимость поддерживающей терапии в год для одного пациента в зависимости от степени тяжести БА в 1997–1998 гг. (преимущественное использование зарубежных противоастматических препаратов) и в 1999–2000 гг., когда в широкую клиническую практику были внедрены отечественные противоастматические средства. В качестве базисного препарата использовался отечественный ингаляционный ГКС бенакорт.

Обследовано 19 женщин и 11 мужчин в возрасте 28–75 лет, средний возраст пациентов  $49,2 \pm 5,3$  года. Длительность заболевания составляла  $8,21 \pm 2,2$  года. Больных включали в обследование в фазу обострения средней степени тяжести по критериям *GINA* (1995 г). До исследования 12 больных не получали ингаляционные ГКС, 18 пациентов ингалировали бекотид в суточной дозе 400–600 мкг. У 6 пациентов проводились частые повторные курсы системных ГКС в суточной дозе 20–25 мг преднизолона. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 5 мес. Эффективность бенакорта оценивалась по динамике клинической картины БА, динамике функции внешнего дыхания (ФВД), суточной потребности в  $\beta_2$ -адреностимуляторах ( $\beta_2$ -АС) до лечения бенакортом, через 1, 3 и 5 мес регулярной терапии. Для достижения быстрого купирования обострения пациенты сначала ингалировали бенакорт по 400 мкг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния в течение не менее 3 мес дозу бенакорта снижали до 400–600 мкг в сутки. Весь период наблюдения пациенты вели дневник самонаблюдения, в котором отмечали частоту приступов удушья, кашля, одышки, хрипов, кратность использования  $\beta_2$ -АС короткого действия (вентолин, беротек, сальбен).

Контроль ФВД проводился на аппарате "Спиро-Тест-РС" фирмы МНПП "Развитие" (Россия). Методом спирометрии измерялись следующие параметры: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), форсированные объемные скорости выдоха на различных уровнях ФЖЕЛ ( $МОС_{75}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{25}$ ). Все пациенты были обучены технике использования циклохалера и дозирующего аэрозольного ингалятора. Переносимость бенакорта оценивалась по выявлению местных нежелательных явлений на основании жалоб больных на охриплость, першение в горле, а также по результатам осмотра ротовой полости. Для обработки результатов исследования использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при  $p < 0,05$ .

Анализ тактики лечения больных БА легкой степени тяжести в 1997–1998 гг. показал, что пациенты использовали в основном средства для купирования приступов удушья ( $\beta_2$ -АС, ксантины короткого действия), прочие (теофедрин, бронхолитин, кетотифен, отхаркивающие) и антигистаминные средства,

Таблица 1

Спектр противоастматических препаратов  
(в % от общего числа лекарственных средств)\*  
в терапии больных БА легкой степени тяжести

Препарат	Период наблюдения	
	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Мембраностабилизаторы	12	51
Ингаляционные ГКС	0	13
Ксантины	21	11
$\beta_2$ -Адреностимуляторы	27	13
Антигистаминные	15	5
Прочие	35	7

\* Здесь и в табл. 3, 5.

непозволяющие добиться контроля течения БА. Удельный вес мембраностабилизаторов в общем спектре противоастматических препаратов, утвержденных отечественной формулярной системой в качестве базисных для больных БА легкой степени тяжести, был чрезвычайно низким. При переходе к тактике лечения на основе принципов отечественной формулярной системы в указанной группе больных увеличилось назначение базисных противовоспалительных средств (мембраностабилизаторы, ингаляционные ГКС), что привело к сокращению использования недостаточно эффективных прочих препаратов, антигистаминных средств, ксантинов и  $\beta_2$ -АС в качестве средств домашней "скорой помощи" (табл.1). Изменение тактики лечения пациентов привело к повышению качества жизни больных, снижению стоимости поддерживающей терапии в год для одного больного в 2,2 раза (табл.2).

В группе больных БА средней степени тяжести в 1997–1998 гг. поддерживающая терапия проводилась в основном прочими и антигистаминными препаратами. Базисные средства: мембраностабилизаторы, ингаляционные ГКС использовались нерегулярно, в неадекватно низкой дозе, что требовало частого назначения  $\beta_2$ -АС, ксантинов короткого действия для оказания экстренной медицинской помощи и в итоге приводило к госпитализации больного.

В 1999–2000 гг. при переходе к новой стратегии лечения больных БА средней степени тяжести сократилось применение средств, неутвержденных формулярной системой в качестве базисных для 3-й

Таблица 2

Стоимость лечения больного в год (доллары США)

Степень тяжести БА	Период наблюдения	
	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Легкая (n=10)	147,8	67,2
Средняя (n=10)	209,3	141,7
Тяжелая (n=10)	233,8	136,7

Таблица 3

Спектр противоастматических препаратов  
в терапии больных БА средней степени тяжести

Препарат	Период наблюдения	
	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Мембраностабилизаторы	7	3
Ингаляционные ГКС	8	67
Ксантины	19	9
$\beta_2$ -Адреностимуляторы	32	12
Антигистаминные	14	4
Прочие	20	5

степени лечения БА (прочие, ксантины короткого действия, антигистаминные препараты, средства для оказания экстренной медицинской помощи). Наряду с этим шире стали применяться базисные препараты (ингаляционные ГКС, ксантины пролонгированного действия) (табл.3). Сокращение числа случаев госпитализации в год у больных БА средней степени тяжести является подтверждением улучшения контроля астмы с помощью выбранной нами тактики лечения (табл.4). Новая стратегия лечения привела к снижению стоимости поддерживающей терапии в год 1-го больного в 1,48 раза (см. табл.2).

Анализ тактики лечения больных тяжелой БА показал, что неадекватный выбор поддерживающей терапии (низкий удельный вес ингаляционных ГКС, мембраностабилизаторов, пролонгированных ксантинов в спектре противоастматических препаратов, преимущественное использование прочих препаратов) приводил к частому назначению средств для оказания экстренной медицинской помощи, повторных коротких курсов системных ГКС (табл.5) и частой госпитализации (см. табл.4). В 1999–2000 гг. на фоне терапии больных тяжелой БА с помощью базисных препаратов (ингаляционные ГКС, пролонгированные ксантины) снизилось применение средств для купирования приступов удушья, прочих препаратов, сократилось число госпитализаций в год (см. табл.4), стоимость поддерживающей терапии в год для одного пациента снизилась в 1,7 раза (см. табл.2).

Таким образом, нами показано, что внедрение формулярной системы лечения больных БА различ-

Таблица 4

Число госпитализаций в год

Степень тяжести БА	Период наблюдения	
	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Легкая (n=10)	0	0
Средняя (n=10)	7	2
Тяжелая (n=10)	26	12

Таблица 5

## Спектр противоастматических препаратов в терапии больных тяжелой БА

Препарат	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Мембраностабилизаторы	3	6
Ингаляционные ГКС	11	72
Ксантины	14	10
$\beta_2$ -Адреностимуляторы	35	9
Антигистаминные	5	0
Системные ГКС	15	3
Прочие	17	0

ной степени тяжести в амбулаторных условиях позволяет контролировать течение заболевания, повысить качество жизни больных, снизить стоимость поддерживающей терапии в год для одного больного.

Установлено, что в течение 2–3 нед терапии бенакортом у всех больных прекращались ночные приступы удушья, отмечено урежение частоты и выраженности приступов удушья и кашля в дневное время суток, улучшалось общее самочувствие, снижалась потребность в ингаляционных бронхолитиках, больные отмечали увеличение продуктивности кашля.

Через месяц терапии бенакортом у больных легкой БА применение ингаляционных бронхолитиков снизилось с 3,7 до 0,6 дозы в сутки, частота приступов удушья уменьшилась с 2,3 до 0,2, у больных БА средней степени тяжести суточная потребность в  $\beta_2$ -АС снизилась с 8,2 до 1,9 дозы, частота приступов удушья с 3,1 до 0,7, у больных тяжелой БА суточная потребность в  $\beta_2$ -АС снизилась с 11,2 до 3,4 дозы, число приступов удушья уменьшилось с 4,5 до 1,8 в сутки (рис.1, 2). Через 3 мес терапии в группе больных БА легкой и средней степени тяжести отмечался регресс клинических симптомов БА, у больных тяжелой БА сохранялось применение  $\beta_2$ -АС 4–5 раз в неделю. В связи с достижением клинической ремиссии БА в двух группах больных суточная доза бенакорта была уменьшена до 400–600 мкг. Больные тяжелой БА продолжали ингалировать бенакорт в прежней суточной дозе. Через 5 мес терапии сохранялась картина клинической ремиссии БА у пациентов первых двух групп. У больных тяжелой БА отмечалась эпизодическая потребность в  $\beta_2$ -адреностимуляторах. Регресс клинических симптомов и снижение потребности в  $\beta_2$ -АС сопровождалось положительной динамикой ФВД (табл.6). Следует отметить, что у больных легкой БА уже через 1 мес лечения выявлен достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходной величиной. Через 3 мес показатель достиг должной величины. У больных БА средней и тяжелой степени тяжести лишь через 3 мес показатель достоверно отличался от исходного. Через 5 мес те-



Рис.1. Динамика потребности в симпатомиметиках (дозы) на фоне терапии бенакортом.

Здесь и на рис.2: по оси абсцисс — 1, 2, 3 — легкая, средняя и тяжелая степени тяжести БА соответственно.

рапии у больных БА средней степени тяжести ОФВ<sub>1</sub> достиг должной величины, у больных тяжелой БА существенного увеличения показателя выявлено не было. Аналогичным образом изменялась динамика ФЖЕЛ (см. табл.6).

При оценке бронхиальной проходимости в группе больных легкой БА существенная динамика выявлена через 3 мес преимущественно на уровне мелких бронхов, показатели достигли нормальной величины, эта тенденция сохранялась и через 5 мес (см. табл.6). Выраженной динамики проходимости крупных и средних бронхов выявлено не было. В группе больных средней и тяжелой БА улучшение проходимости мелких бронхов было выявлено через 3 и 5 мес терапии соответственно. У пациентов БА средней степени тяжести показатели достигли должных величин через 5 мес терапии. В группе больных тяжелой БА, несмотря на существенное улучшение параметров ФВД, они не достигли должных величин.

Полученные данные свидетельствуют о том, что регресс клинической картины опережал динамику функциональных показателей. Следовательно, субъективное улучшение самочувствия больного и выраженная положительная динамика клинических симптомов не являются достаточным основанием для коррекции

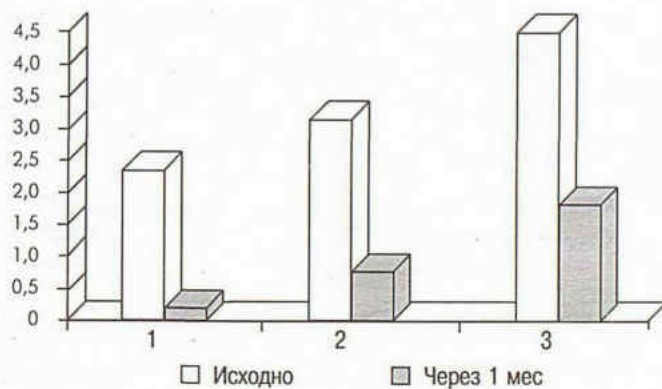


Рис.2. Динамика приступов удушья на фоне терапии бенакортом.

Таблица 6

Динамика параметров ФВД на фоне терапии бенакортотом ( $M \pm m$ )

Параметр, % от должной	До лечения	1 мес	3 мес	5 мес
ОФВ <sub>1</sub>	68,2±2,7	79,2±1,2*	87,2±2,7*	87,4±3,1*
	65,3±1,7	70,4±2,1	77,2±1,6*	81,4±2,3*
	54,4±3,7	57,1±2,4	60,5±2,1	68,4±3,2*
ФЖЕЛ	70,1±4,5	79,9±3,1*	87,2±3,0*	89,2±2,5*
	70,2±4,3	76,4±1,4	79,8±2,1*	87,5±3,5*
	68,4±3,2	70,1±2,3	75,5±3,2	79,4±1,9*
МОС <sub>75</sub>	78,6±3,2	82,8±4,3	83,2±3,4	83,1±3,2
	65,6±2,3	67,8±4,2	68,9±2,3	69,5±2,4
	59,8±3,2	63,0±3,1	64,7±3,1	67,2±2,8
МОС <sub>50</sub>	69,7±3,1	73,7±2,7	75,6±2,3	76,8±2,4
	61,6±4,1	65,9±2,5	66,4±3,0	69,9±3,1
	53,2±3,5	57,3±2,5	57,9±3,1	59,9±1,7
МОС <sub>25</sub>	58,1±3,2	59,7±2,7*	72,6±3,2*	79,2±2,5*
	50,7±3,6	57,4±4,1	59,7±2,1*	68,2±1,6*
	46,2±3,3	46,5±2,9	49,7±3,1	57,2±1,7*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходом. В каждой колонке первый показатель ФВД — параметр больных легкой БА, второй — БА средней степени тяжести, третий — тяжелой БА.

проводимого базисного лечения ингаляционными ГКС. В соответствии со ступенчатым подходом базисная терапия может быть пересмотрена не ранее чем через 3 мес стабильной ремиссии, достижение которой позволяет осуществить переход на ступень вниз, т.е. уменьшить объем проводимого лечения. Наши сведения согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов [3,4,6].

В соответствии с планом обследования была проведена оценка переносимости бенакорта. Нами не обнаружены местные нежелательные явления в виде кандидоза и дисфонии. У 1 пациентки из-за резко выраженного кашля после ингаляции бенакорта

терапию пришлось отменить через 4 дня, несмотря на неоднократные объяснения правил приема ингаляции и попытки освоить технику ингаляции.

## Выводы

1. Высокая эффективность отечественного ингаляционного ГКС бенакорт (на основе будесонида) у больных БА различной степени тяжести в период обострения и для поддерживающей терапии доказала возможность его использования в качестве базисного средства. Уменьшение объема терапии возможно после достижения устойчивой ремиссии заболевания длительностью не менее 3 мес, так как регресс клинических симптомов опережает динамику ФВД.
2. Использование принципов формулярной системы терапии БА в амбулаторных условиях позволяет контролировать течение заболевания, повысить качество жизни больных, снизить стоимость поддерживающей терапии в год одного больного БА легкой, средней и тяжелой степени тяжести в 2,2, 1,48, 1,71 раза соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997; т. 1: 4–9.
2. Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И. и др. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 1: 39–42.
3. Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Герент Е.А. и др. Эффективность фликсотида у больных атонической бронхиальной астмой. Там же 2000; 3: 73–77.
4. Barnes P.J., Pederson S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (suppl.): S1–S53.
5. Global initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute. Publication number 95–3659, 1995.
6. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 82–88.

Поступила 14.03.01