

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.234

*А.Г.Чучалин, Б.А.Черняк, О.Б.Медникова, М.В.Беда*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА И САЛЬМЕТЕРОЛА ПРИ 18-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва;  
Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

THE EFFICACY OF FLUTICASONE PROPIONATE AND SALMETEROL COMBINATION DURING 18-MONTH THERAPY OF STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA

*A.G.Chuchalin, B.A.Cherniak, O.B.Mednikova, M.V.Beda*

### Summary

The efficacy of 18-month usage of Fluticasone propionate (FP, 1000 mcg daily) combined with Salmeterol (100 mcg daily) was studied in 37 steroid-dependent asthma patients aged from 15 to 66 years, who had received systemic steroids (SS) for the period from 2 to 20 years. Thirteen patients (1 group) had taken SS intermittently, with interruptions not longer than 1 month. Twenty four patients (2 group) had taken SS constantly. Treatment appreciation was performed taking into account dynamics of daytime and nighttime asthma symptoms, short-acting beta-agonists need, lung function parameters, tolerance to physical load (by bicycle exercise) and blood plasma cortisol level.

The carried out investigation showed that long-time treatment by FP and Salmeterol ensured steady clinical and functional improvement in patients' condition: it decreased frequency and intensity of asthma symptoms, reduced the need of short-acting beta-agonists, eliminated variable bronchial obstruction and enhanced the tolerance to physical load. SS were replaced by FP in all the patients from the first group and in 18 patients from the second group. Six patients with partly abolished SS reduced their doses in 2—5 times. Factors limited the opportunity of complete SS abolition were the duration of SS constant treatment (more than 5 years) and high supporting doses (more than 15 mg).

Increase of basal cortisol level on the FP and Salmeterol treatment background, absence of arrhythmic effects, low degree of local complications (signs of moderate oral candidiasis were in 2 persons and transient dysphonia was in 4 persons) evidence concerning safety of long-time FP and Salmeterol treatment of steroid-dependent asthma patients.

### Резюме

Изучена эффективность 18-месячного применения флутиказона пропионата (ФП, 1000 мкг/сут.) в сочетании с сальметеролом (100 мкг/сут.) у 37 больных стероидозависимой бронхиальной астмой (СЗБА) в возрасте от 15 до 66 лет и длительностью приема системных глюкокортикостероидов (СГК) от 2 до 20 лет. У 13 больных (1-я гр.) прием СГК носил интермиттирующий (с перерывами не более 1 мес.), у 24 (2-я гр.) — постоянный характер. Оценку эффективности лечения проводили с учетом динамики дневных и ночных симптомов БА, потребности короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, показателей ФВД, толерантности к физической нагрузке (велоэргометрия) уровня базального кортизола плазмы крови.

Проведенное исследование показало, что длительный прием ФП и сальметерола обеспечивает стойкое клинико-функциональное улучшение в состоянии больных: уменьшает частоту и выраженность симптомов БА, снижает потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах, устраняет вариабельную бронхиальную обструкцию, повышает толерантность к физической нагрузке. Все больные 1-й гр. и 18 из

2-й гр. переведены с СГК на ФП. У 6 больных с неполной отменой СГК их поддерживающая доза снижена в 2—5 раз. Факторами, лимитирующими возможность полной отмены СГК, являются длительность их постоянного приема (более 5 лет) и высокие ( $\geq 15$  мг) поддерживающие дозы.

Увеличение уровня базального кортизола в динамике лечения ФП и сальметеролом, отсутствие аритмогенного эффекта, низкая частота местных осложнений (признаки умеренно выраженного орального кандидоза у 2 и преходящая дисфония у 4 человек) свидетельствуют о безопасности длительного лечения ФП и сальметеролом больных СЗБА.

Клиницистам хорошо известно, что наиболее сложными больными при лечении бронхиальной астмы (БА) являются пациенты со стероидозависимой формой заболевания (СЗБА), характеризующейся, с одной стороны, тяжелым, часто инвалидизирующим течением, а с другой — типичными осложнениями кортикостероидной терапии, включающими кушингоидный синдром, нарушение толерантности к глюкозе, язвы желудочно-кишечного тракта, остеопороз, артериальную гипертензию и др. [9,10,17]. При этом длительная терапия системными глюкокортикостероидами (СГК) индуцирует и усугубляет кортикозависимость и кортикорезистентность, что обуславливает увеличение поддерживающих доз гормональных препаратов и в еще большей степени осложняет проблему лечения больных со СЗБА [11]. Показано, что продолжительная терапия СГК является одним из значимых факторов риска неблагоприятных исходов БА [2]. Важно подчеркнуть, что речь идет не об отдельных случаях, а о распространенном явлении. Так, по данным регистра, ведущегося нами в Иркутске и Улан-Удэ, в структуре больных БА, наблюдающихся в поликлиниках, стероидозависимые формы составляют 34,7—48,2%, являясь одной из основных причин инвалидности при данном заболевании.

Внедрение в последние два десятилетия в клиническую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГК) принципиально изменило возможности лечения БА. В многочисленных исследованиях было показано выраженное местное противовоспалительное действие и низкая биодоступность ИГК, что позволяет, избегая системных побочных реакций, эффективно контролировать течение БА среднетяжелого, а во многих случаях и тяжелого течения [4,13,21,25]. Одним из современных ИГК является флутиказон пропионат (ФП), характеризующийся очень низкой биодоступностью ( $< 1\%$ ) и высоким противовоспалительным действием [19,22], клиническая эффективность и безопасность которого продемонстрирована в 6- и 12-недельных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [14,25].

Длительное назначение ИГК в высоких дозах (1000 и более мкг в сутки) у больных с тяжелой СЗБА позволяет снизить дозу СГК, а у части пациентов и прекратить их прием [5,23]. Вместе с тем, продолжительный прием ИГК в высоких дозах может сопровождаться системными побочными эффектами, в том числе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессией [12,14,15,24]. Обращают на себя внимание и данные о том, что монотерапия ИГК в дозах, не достигающих максимальных значений, не всегда обеспечивает достаточно полный контроль над симптома-

ми не только тяжелой [14], но и БА среднетяжелого течения [20], что диктует необходимость сочетанного назначения ИГК и бронхолитических препаратов длительного действия [1].

Среди бронходилататоров с пролонгированным эффектом большое внимание в последние годы уделяется высокоселективному ингаляционному  $\beta_2$ -агонисту новой генерации сальметеролу, который, наряду с длительной (около 12 часов) бронхолитической активностью, значительно уменьшает выраженность ранней и поздней фазы астматической реакции, гистамининдуцированную бронхиальную гиперреактивность [8,16]. Кроме того, экспериментально и клинически показано, что действие сальметерола сопровождается торможением выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов [1], уменьшением гистамининдуцированной сосудистой проницаемости и инфильтрации бронхов клетками воспаления, снижением содержания эозинофильного катионного белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, что позволяет рассматривать данный бронхолитический препарат как обладающий некоторой противовоспалительной активностью [16]. Отмеченные свойства сальметерола обуславливают его высокую эффективность при лечении БА различной степени тяжести [8,18].

Большой интерес представляют исследования, свидетельствующие о синергичном эффекте сальметерола в сочетании с различными ИГК, в том числе с беклометазоном дипропионатом, будесонидом, ФП [16,20,26,27]. В цитируемых работах показано, что совместное применение ИГК с сальметеролом в большей степени улучшает функциональные показатели дыхания и оказывает более эффективный контроль над симптомами БА по сравнению с монотерапией ИГК. При этом дозы ИГК могут значительно снижаться при сохраняющемся клиническом эффекте.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности длительного (18 месяцев) сочетанного применения ФП и сальметерола у больных со СЗБА.

В исследование включили 37 больных СЗБА, которые в зависимости от характера приема СГК были подразделены на две группы. В 1-ю группу (интермиттирующий прием СГК) вошли 13 пациентов (9 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 15 до 64 лет (средний возраст  $42,8 \pm 4,3$  года) и с продолжительностью БА от 3 до 26 лет (в среднем  $16,1 \pm 1,9$  года). Длительность лечения СГК в этой группе составляла 1—4 года (в среднем  $2,3 \pm 0,2$  года), а перерывы в их приеме не превышали в течение последнего года 1 месяца. Вторую группу (постоянный прием СГК) составили 24 больных (19 женщин и 5 мужчин) в возрасте 16—66

лет (средний возраст  $46,8 \pm 3,1$  года) и с длительностью заболевания от 3 до 39 лет (в среднем  $19,4 \pm 2,5$  года). Продолжительность лечения СГК в этой группе была большей по сравнению с предыдущей: от 2 до 20 лет, характеризуясь средним значением  $6,3 \pm 1,1$  года. При этом, на протяжении по меньшей мере 1 года (а в большинстве случаев более 2 лет) больные вынуждены были принимать СГК непрерывно с минимальной поддерживающей дозой 2,5—30 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Перед назначением ФП и сальметерола в течение 7-дневного вводного периода дозы СГК, принимаемые больными, включенными в исследование, не изменялись. В 1-й группе суточная доза СГК была в пределах 5—15 мг (в среднем  $8,9 \pm 0,8$  мг), во 2-й группе 10—30 мг (в среднем  $13,8 \pm 1,2$  мг). Из бронхолитических препаратов оставался (или назначался взамен других применяемых бронходилататоров) только ингаляционный сальбутамол, который больные могли использовать по потребности. После окончания вводного периода к СГК, принимаемых в прежних дозах, добавлялись ФП и сальметерол (Фликсотид, Серевент, *GlaxoWellcome*) в аэрозольной форме, стартовая доза которых равнялась соответственно 1000 и 100 мкг в сутки (по 2 ингаляции каждого препарата 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов). Снижение суточной дозы СГК начинали через 2 недели после назначения ФП и сальметерола. Темп снижения выбирался индивидуально под контролем клинико-функциональных показателей и варьировал в пределах 1,25—2,5 мг в 2—4 недели.

Для оценки клинической эффективности проводимой терапии анализировались дневники самонаблюдений, которые больные ежедневно вели на протяжении всего исследования, включая вводный период, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и толерантности к физической нагрузке, определяемые в исходном состоянии и через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения ФП и сальметеролом, степень снижения дозы СГК, нуждаемость больных в госпитализации.

По дневникам самонаблюдений оценивалась потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах в неделю ( $\beta_2$ -Аг/нед), тяжесть дневных и ночных симптомов БА (СБАд, СБАН) по 4-балльной шкале [14]. Шкала СБАд: 0 — отсутствие симптомов; 1 — приступ удушья или одышка при ФН, в остальном БА существенно не беспокоит; 2 — приступы удушья или одышка большую часть дня, затруднено выполнение повседневных занятий; 3 — не способен выполнять повседневные занятия из-за одышки. Шкала СБАН: 0 — отсутствие симптомов; 1 — симптомы послужили причиной однократного или раннего пробуждения, 2 — пробуждение 2—3 раза из-за приступов удушья (кашля); 3 — не спал большую часть ночи из-за приступов удушья (кашля). С учетом приведенных критериев рассчитывали дневные и ночные клинические индексы (КИд, КИн), характеризующие средние значения СБА во время вводного периода и за последнюю неделю каждого месяца лечения. Индексы определялись по следующей формуле:  $КИд = \Sigma СБАд$  в неделю / 7;  $КИн = \Sigma СБАН$  в неделю / 7.

Кроме того, в дневники больными заносились результаты утреннего (7.00—8.00) и вечернего (19.00—20.00) ежедневного мониторинга пиковой объемной скорости выдоха (ПСВу, ПСВв), определяемые с помощью пикфлоуметра ("Clement Clark", Великобритания). На основании утренних и вечерних значений анализировалась вариабельность ПСВ [1]. С учетом рекомендаций А.Г.Чучалина и соавт. [7] для расчета индекса вариабельности (ИВ) диапазон наибольших изменений ПСВ выбирался за 7-дневный период, что более точно характеризует динамику бронхиальной гиперреактивности в процессе лечения.

Исследование ФВД (спироанализатор ST-300, Япония) проводили в утреннее время с отменой бронходилататоров за 4 часа до спирографии. Анализировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $FEV_1$ ), форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC ( $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ ). Оценку результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами (Д).

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью велоэргометрии, проводимой по методике прерывистой ступенеобразно возрастающей нагрузки со скоростью педалирования 60 об/мин. Первоначальная нагрузка составляла 150 кгм/мин, а затем возрастала на ту же величину. Длительность работы на каждой ступени составляла 3 минуты. Во время велоэргометрии ежеминутно регистрировалась ЭКГ, измерялось АД, после каждой ступени определялся  $FEV_1$  (вентилометр VM-1, Великобритания). Велоэргометрию прекращали при достижении возрастного субмаксимального (75% от максимального) или порогового уровня работы, критерии которых определялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. В качестве критерия положительного бронхоконстрикторного ответа на физическую нагрузку считали снижение  $FEV_1$  на 15% и более [3]. Физическую работоспособность оценивали по объему всей выполненной работы ( $V_p$ , кгм) на уровне пороговой или субмаксимальной нагрузки.

Для оценки возможного влияния ФП при его длительном применении на функцию надпочечников исследовался уровень кортизола в плазме радиоиммунным методом (кровь забиралась в 8.00) во время вводного периода и через 3, 6, 12 месяцев. Для исключения возможного аритмогенного эффекта при многомесячном лечении сальметеролом у 12 больных в разные сроки наблюдения (от 3 до 15 месяцев) на фоне низких доз сальбутамола (не более 1 ингаляции в день) проводилось суточное мониторирование ЭКГ.

Плановые визиты больных для врачебного осмотра осуществлялись в первые 3 месяца наблюдения через 2 недели, а затем 1 раз в месяц. При ухудшении состояния (увеличение потребности в ингаляциях сальбутамола, снижение показателей ПСВ ниже контрольных значений) пациенты имели возможность активно явиться на прием во внеплановые сроки для возможной коррекции в проводимом лечении.

Динамика клинико-функциональных показателей больных СЗБА в процессе терапии ФП и сальметеролом ( $M \pm m$ )

Показатели	Вводный период	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	
КИд	1 гр.	2,24±0,16	0,94±0,11*	0,48±0,08**	0,27±0,06**	0,19±0,05*	0,24±0,05*
	2 гр.	2,43±0,14	1,06±0,12*	0,69±0,07**	0,50±0,06**	0,57±0,07*	0,49±0,06*
КИн	1 гр.	1,26±0,19	0,041±0,023*	0,022±0,020*	0,022±0,014*	0,022±0,020*	0,011±0,010*
	2 гр.	1,56±0,14	0,047±0,016*	0,023±0,013*	0,029±0,014*	0,023±0,013*	0,49±0,06*
$\beta_2$ -Аг/нед.	1 гр.	43,2±4,0	5,90±2,32*	2,37±0,91*	1,72±0,76*	1,88±0,83*	1,76±0,79*
	2 гр.	48,1±6,1	8,85±2,71*	3,96±0,95*	2,58±0,62*	3,14±0,73*	2,79±0,76*
ПСВу, %Д	1 гр.	55,0±3,6	68,9±4,1*	76,8±2,3*	78,6±2,4*	79,0±2,3*	77,8±2,2*
	2 гр.	48,2±2,9	62,7±2,4*	68,2±3,0*	71,4±2,7*	71,9±3,2*	70,6±3,3*
ПСВв, %Д	1 гр.	63,2±4,0	75,6±4,7*	80,8±2,6*	83,5±3,2*	82,6±2,7*	81,7±2,8*
	2 гр.	57,1±3,4	68,2±2,6*	72,9±2,7*	74,3±2,2*	73,8±2,9*	74,0±3,1*
ИВ, %	1 гр.	38,9±3,6	19,5±2,3*	12,9±2,2**	11,4±1,8*	12,0±1,9*	12,9±1,6*
	2 гр.	42,1±3,2	20,0±1,6*	14,4±1,0**	13,9±0,8*	14,7±1,3*	15,2±1,5*
FVC, %Д	1 гр.	68,2±3,3	75,3±2,6	81,6±2,3*	80,1±2,6*	82,4±2,9*	83,4±3,1*
	2 гр.	60,8±2,8	69,9±2,7*	77,1±2,4*	78,3±2,9*	74,9±2,5*	76,1±2,8*
FEV <sub>1</sub> , %Д	1 гр.	62,3±3,6	72,1±2,8*	78,4±2,4*	76,7±2,9*	78,0±2,6*	81,6±3,0*
	2 гр.	55,6±2,4	66,4±2,3*	69,7±2,0*	72,8±2,6*	70,9±2,4*	73,0±2,9*
FEF <sub>25</sub> , %Д	1 гр.	44,6±4,1	58,3±3,6*	68,4±3,4**	65,6±3,5*	69,2±4,0*	68,1±4,2*
	2 гр.	40,3±3,2	52,8±3,4*	61,0±3,9*	63,2±3,4*	62,8±3,9*	60,9±3,7*
FEF <sub>50</sub> , %Д	1 гр.	34,4±3,8	46,1±3,9*	55,6±4,1*	58,2±3,9*	61,1±4,3*	59,4±4,0*
	2 гр.	28,1±2,9	39,5±3,1*	48,6±3,3**	52,4±3,6*	51,4±3,3*	53,2±3,7*
FEF <sub>75</sub> , %Д	1 гр.	29,1±4,8	40,0±3,9	46,2±3,6*	49,5±3,8*	48,1±3,6*	52,7±3,9*
	2 гр.	24,3±3,5	37,9±3,6*	44,6±3,1*	43,4±3,6*	41,8±4,0*	47,6±3,7*
Vp, кгм	1 гр.	1691±180	2096±216	3368±394**	4156±516*	4050±546*	4328±587*
	2 гр.	1137±196	1716±234	2892±361**	3480±439*	3920±495*	3674±472*
Нагрузочный бронхоспазм, (частота,%)	1 гр.	81,8±11,6	63,6±14,5	33,3±13,5*	27,2±13,3*	18,2±11,6*	25,0±12,5*
	2 гр.	92,8±6,8	73,3±11,4	41,2±11,9**	33,3±11,1*	26,3±10,1*	28,6±9,9*

Примечание: статистически достоверные различия по сравнению с исходными показателями (\*) и показателями предыдущего срока (\*\*),  $p < 0,05$ .

Полученные данные обработаны статистически, достоверность изменений различных показателей анализировалась с помощью парного  $t$ -критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

Анализ анамнестических данных и результатов обследования во время вводного периода показал, что несмотря на длительный прием СГК как в 1-й, так и во 2-й группе больных СЗБА характеризовалась неконтролируемым или плохо контролируемым течением. Об этом свидетельствуют высокая частота и выраженность дневных и ночных симптомов заболевания, обуславливающих постоянную потребность в  $\beta_2$ -Аг (4—11 ингаляций в сутки), сохраняющаяся выраженная и в то же время высоко вариабельная бронхиальная обструкция, низкая толерантность к физическим нагрузкам (табл.1). Плохо контролируемое течение СЗБА подтверждается и высокой частотой госпитализаций в период, предшествующий длительному лечению ФП и сальметеролом, когда каждый больной лечился в условиях стационара 1—3 раза в год. Среднее число

госпитализаций на одного больного в год составило для 1-й группы  $1,46 \pm 0,14$  и для 2-й группы  $1,93 \pm 0,19$ .

Динамика клинико-функциональных изменений у больных с СЗБА на фоне длительного лечения ФП и сальметеролом представлена в табл.1. Из нее видно, что отчетливое улучшение состояния больных в обеих группах отмечается уже в течение первого месяца лечения. К концу указанного периода значительно уменьшились частота и выраженность симптомов БА, исчезли ночные приступы удушья у 68,7% больных, снизилась в 5—7 раз потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -Аг. Хотя дневные симптомы и сохранялись у большинства пациентов, в 89,2% случаев они были не чаще одного раза в день.

Продолжение терапии сопровождалось дальнейшим улучшением клинических показателей. Через 3 и 6 месяцев отмечалось достоверное снижение КИд не только по сравнению с исходными, но и предыдущими значениями, что указывает на нарастание клинического эффекта проводимой терапии. На протяжении всего дальнейшего периода наблюдения дневные сим-

птомы у 27% больных отмечались не чаще одного раза в неделю, в остальных случаях были не чаще одного раза в день, с преобладающей частотой 2—3 раза в неделю. После 3 месяцев лечения ни в одном случае пациентам не зафиксированы дни с оценкой в 3 балла по критериям использованной шкалы тяжести СБА. За последние 15 месяцев дневные симптомы с оценкой в 2 балла отмечены 9 раз (5 больными) продолжительностью не более 3 дней и только в период заболеваний ОРВИ, которые протекали без осложнений. Эпизоды ночной астмы также стали более редкими: на протяжении 3—18 месяцев наблюдения их отмечали 10,8—16,2% больных, при этом ночные симптомы БА были во всех случаях не чаще 1 раза в неделю и оценивались больными не выше 1 балла.

Отмечаемое снижение выраженности клинических признаков БА в процессе длительного лечения ФП и сальметеролом сопровождалось положительной динамикой анализируемых показателей ФВД с достоверным увеличением FVC на 15,4—17,5%, FEV<sub>1</sub> на 17,4—19,3%, FEF<sub>25</sub> на 22,9—24,6%, FEF<sub>50</sub> на 24,3—26,7% и FEF<sub>75</sub> на 23,3—23,6% ( $p < 0,01$ ). Наибольший прирост показателей ФВД отмечен через 3 месяца лечения и в дальнейшем их значения существенно не изменялись, оставаясь близкими к нижней границе «нормы».

Мониторирование ПСВ показало увеличение как утренних, так и вечерних показателей уже в течение первого месяца лечения, что сопровождалось выраженным снижением суточных колебаний. Вместе с тем, хотя средние показатели ИВ снизились в 2 раза в обеих группах больных, индивидуальный анализ показывает, что у 40,5% пациентов он превышает 20%. Наибольших значений ПСВ достигала как и другие параметры ФВД через 3 месяца лечения. В этот же временной период ИВ стал ниже 20% у всех больных и сохранялся на таком уровне преобладающую часть всего периода наблюдения.

Отмечаемая больными лучшая переносимость физических нагрузок в процессе лечения находит подтверждение при велоэргометрическом исследовании. Как видно из данных табл.1, объем выполняемой больными работы в процессе дозированной физической нагрузки возрастает через 6-12 месяцев в 1-й группе больных в 2,5, а во 2-й группе в 3,4 раза. При этом частота бронхоконстрикторных реакций снизи-

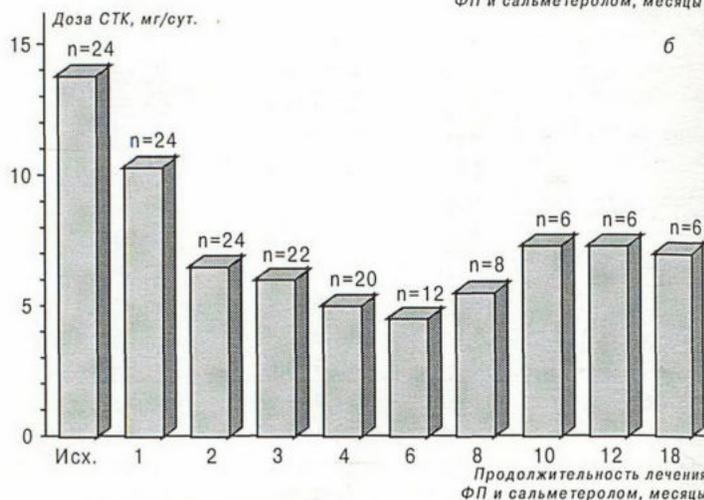


Рис. Динамика суточной дозы и числа больных, получающих СГК на фоне лечения ФП и сальметеролом. а — 1-я группа, б — 2-я группа.

лась соответственно в 4,5 и 3,5 раза. Необходимо отметить «поздний» эффект лечения в отношении толерантности к физической нагрузке по сравнению с другими клинико-функциональными показателями. Так, достоверные различия между частотой нагрузочного бронхоспазма и объемом выполненной работы в исходном состоянии и на фоне проводимого лечения зарегистрированы только через 3 месяца от его начала. Максимальное же увеличение работоспособности и снижение частоты бронхоконстрикторных реакций отмечались только через 6—12 месяцев терапии.

Важно подчеркнуть, что отмечаемая положительная клинико-функциональная динамика в состоянии

Таблица 2

Некоторые клинические признаки у больных СЗБА (2-я группа) в зависимости от характера терапии СГК ( $M \pm m$ )

Признак	Больные с отменой СГК n=18	p	Больные без отмены СГК n=6
Длительность БА, годы	17,3±1,9	>0,05	22,2±4,2
Длительность приема СГК, годы	5,5±0,7	<0,01	11,0±2,3
Доза СГК, мг/сут.	11,1±0,7	<0,001	22,0±2,3
Кортизол исходный, нмоль/л	222,0±25,9	<0,001	72,6±7,6
Кортизол через 12 мес., нмоль/л	314,8±20,1	<0,001	117,7±3,0

Таблица 3

Динамика показателей уровня базального кортизола в процессе терапии ФП и сальметеролом, нмоль/л ( $M \pm m$ )

Группы больных	Вводный период	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1-я группа	275,3±26,4	316,4±31,9	342,1±33,7	381,6±31,4*
<i>p</i>	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
2-я группа	190,8±24,1	205,1±20,8	240,5±21,7	283,5±23,4*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями.

больных формировалась на фоне систематического снижения дозы СГК. Так, у всех больных 1-группы СГК были отменены в течение 6 месяцев, а у 11 (84,6%) из них за 4 месяца проводимой терапии ФП и сальметеролом (рис. 1, а). В последующие 12 месяцев ни один пациент из этой группы не возвращался к приему СГК. После отмены СГК суточная доза ФП постепенно снижалась и к концу наблюдения составляла 375, 500 и 750 мкг соответственно у 2, 8 и 3 больных (в среднем  $451,9 \pm 16,9$  мкг/сут.). Суточная доза сальметерола сохранялась в это время в пределах 50—100 мкг.

У больных 2-й группы снижение дозы СГК происходило медленнее (рис. 1, б). Через 6 месяцев перестали принимать СГК 12 больных (50%) и через 10 месяцев от начала лечения 18 человек (75%). У 6 больных (25%) полностью отменить СГК не удалось в течение всего периода наблюдения, хотя поддерживающая доза СГК была снижена у каждого из них в 2—5 раз (в среднем в  $3,1 \pm 0,4$  раза). Из табл. 2 видно, что больные, у которых отменить полностью СГК не представилось возможным, существенно отличаются от пациентов своей группы по некоторым клиническим показателям. В частности, больные, продолжившие лечение СГК, характеризуются более продолжительным их приемом и в больших дозах, у них достоверно ниже базальный уровень кортизола плазмы крови как в исходном состоянии, так и через 12 месяцев терапии ФП и сальметеролом по сравнению с больными, переставшими принимать СГК.

В течение последних 6 месяцев среди больных 2-й группы суточная доза ФП снижена до 500 мкг у 7 и 750 мкг у 12 человек, у 5 больных она осталась прежней — 1000 мкг (средняя суточная доза  $729,2 \pm 35,8$  мкг). Суточная доза сальметерола в этот период составляла 50—100 мкг в сутки.

Анализируя побочные эффекты проводимой терапии, следует отметить хорошую переносимость ФП и сальметерола при их длительном применении. Только у 2 (5,4%) больных были отмечены признаки умеренно выраженного орального кандидоза и у 4 (10,8%) пациентов (трое из них с большой речевой нагрузкой) имела место преходящая осиплость голоса. Ни в одном из этих случаев отмеченные симптомы не явились причиной прекращения лечения ФП. В результате клинических наблюдений, а также при суточном мо-

нитировании ЭКГ, проведенном у 12 больных, ни в одном случае не был зафиксирован аритмогенный эффект сальметерола.

Показатели базального кортизола в плазме крови у больных обеих групп в процессе лечения представлены в табл. 3. Из нее видно, что на фоне приема ФП и сальметерола отмечается увеличение базального уровня кортизола, достигающее статистически значимых различий только через 12 месяцев лечения. При этом в 1-й группе больных уровень базального кортизола как в исходном состоянии, так и в процессе лечения остается достоверно более высоким по сравнению с больными 2-й группы. При индивидуальном анализе динамики показателей базального кортизола ни в одном случае не зафиксировано сколько-нибудь значимого снижения его уровня на протяжении всего наблюдения.

Проведенное исследование продемонстрировало, что длительный прием ФП и сальметерола при тяжелом течении СЗБА уже к концу первого месяца лечения улучшает самочувствие больных, уменьшает частоту и выраженность дневных и ночных симптомов заболевания, снижает потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -Аг. Вместе с тем максимальное улучшение функциональных показателей дыхания, включая вариабельность бронхиальной обструкции, регистрируется не ранее чем через 3 месяца лечения. Еще позже — через 6—12 месяцев — больные достигают наибольших показателей толерантности к физической нагрузке, что подтверждает представления о необходимости многомесячной базисной терапии при тяжелом течении БА [1].

Стойкое клинико-функциональное улучшение, обусловленное сочетанным приемом ФП и сальметерола, позволяет отменить СГК у большинства больных, а в остальных случаях в несколько раз снизить их дозу. Как показывают результаты исследования, возможность полной отмены СГК лимитируется главным образом длительностью их непрерывного применения и величиной поддерживающей дозы. Так, больные, которым не удалось отменить СГК, регулярно получали их более 5 лет и в суточной дозе не менее 15 мг, что значительно превышает таковые показатели у больных, переставших лечиться СГК.

*Б.И.Шмушкович и соавт.* [11] показали, что в генезе вторичной кортикозависимости при БА важную роль играет дозозависимая супрессия надпочечников. Дозы СГК в пределах 10—20 мг/сут авторы рассматривают как подавляющие, а более 20 мг — как сверхподавляющие. С этими данными хорошо согласуются результаты, полученные нами при исследовании кортизола в выделенных подгруппах. Так, уровень базального кортизола у больных, которым не удалось отменить СГК, был по сравнению с переставшими их принимать в 2,7—3,1 раза ниже на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на более стойкую супрессию надпочечников, обусловленную длительным приемом СГК в достаточно высоких дозах.

Об отсутствии системного действия ФП при его длительном применении в дозах, не превышающих 1000 мкг в сутки, свидетельствует повышение уровня базального кортизола в динамике лечения, что согла-

суется с данными других, менее продолжительных исследований [14,25]. По-видимому, в качестве своеобразного подтверждения отсутствия системного эффекта у ФП можно рассматривать обострение на фоне отмены или снижения дозы СГК у 7 больных (18,9%) аллергического ринита и в 2 случаях рецидива назального полипоза при аспириновой БА, что потребовало включения в комплекс лечения у 4 пациентов интраназальной формы ФП (Фликсоназе), а одной больной была проведена полипэктомия.

Как уже было отмечено, местные побочные эффекты были редкими (у 2 больных кандидоз ротовой полости и в 4 случаях дисфония) и не повлияли на результаты лечения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что за весь 18-месячный период амбулаторного лечения больных ФП и сальметеролом необходимость в госпитализации возникла только в одном случае. При этом, вызвана она была не обострением БА, а в связи с необходимостью оперативного лечения по поводу полипозного риносинусита.

### Выводы

1. Сочетанное применение ФП и сальметерола является высоко эффективным и безопасным методом лечения тяжелых форм СЗБА, значительно улучшающим клинико-функциональное состояние больных, устраняющим переменную бронхиальную обструкцию, повышающим толерантность к физическим нагрузкам.
2. Своевременно начатое лечение ФП и сальметеролом может профилактировать развитие тяжелой стероидозависимости при БА.
3. При сформировавшейся СЗБА лечение ФП и сальметеролом позволяет перевести больных на ИГК или в несколько раз снизить дозу СГК.
4. Достижение стабильной ремиссии у больных со СЗБА требует многомесячной базисной терапии.
5. При переводе больных СЗБА с СГК на ИГК необходимо учитывать возможность тяжелых обострений сопутствующих заболеваний (аллергический ринит, полипозный риносинусит и др.), что требует своевременной их диагностики и лечения.
6. Эффективный контроль СЗБА, обеспечиваемый ФП и сальметеролом в амбулаторных условиях, резко сокращает потребность больных в стационарном лечении, что является фармакоэкономическим обоснованием для более широкого использования данных препаратов во врачебной практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.75—95.
2. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы // Тер. Арх.— 1998.— № 3.— С.18—22.
3. Стандартизация тестов исследования легочной функции // Пульмонология.— 1993.— Приложение.— С.72—74.
4. Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная эффективность отечественного инга-

ляционного кортикостероида будесонида // Пульмонология.— 1995.— № 3.— С.46—49.

5. Терещенко Ю.А., Тисленко Л.Н., Ванетик Е.И. Ингаляционный глюкокортикостероид ингакорт при лечении бронхиальной астмы: эффективность длительной терапии // Тер. арх.— 1998.— № 3.— С.26—29.
6. Физические тесты для оценки функциональной способности сердечно-сосудистой системы // Хроника ВОЗ.— 1971.— Т.25.— С.380—389.
7. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Метод оптимизации антиастматической терапии. М., 1997.— 56 с.
8. Чучалин А.Г., Соколов А.С., Пашкова Т.Л. и др. Опыт применения пролонгированного  $\beta_2$ -симпатомиметика сальметерола у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1996.— № 2.— С.79—83.
9. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения) // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.142—150.
10. Шимбах Х., Кноппе Г. Гормонотерапия: Пер. с нем.— М., 1988.
11. Шмушкович Б.И., Чеглакова Т.А., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Механизмы кортикозависимости // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.35—49.
12. Ali N.J., Capewell S., Ward M.J. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid therapy // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.160—164.
13. Agertoft L., Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide // Arch. Dis. Child.— 1993.— Vol.69.— P.130—133.
14. Barnes N.C., Marone G., Di Maria G. et al. Сравнение флутиказона пропионата 1 мг/сут и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы // Клин. фарм. и тер.— 1996.— № 4.— С.22—27.
15. Brown P., Blundell G., Greening et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics in halting high dose corticosteroids // Respir. Med.— 1991.— Vol.85.— P.501—510.
16. Dahl R. Salmeterol and fluticasone propionate in the treatment of asthma symptoms // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 49.— P.338—343.
17. David D., Grieco M., Gushman P. Adrenal glucocorticoids after 20 yers // J. Chronic Dis.— 1970.— Vol.22.— P.637—711.
18. D'Alonzo G.E. Эффективность ингаляционного сальметерола в лечении астмы // Клин. фармакол. и терапия.— 1996.— № 4.— С.56—60.
19. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // Respir. Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
20. Ind W., Dal Negro, Fletcher C.P. et al. Inhaled salmeterol and fluticasone propionate therapy in moderate adult asthma // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10, Suppl. 25.— ERS Annual Congress, Berlin, September 20—24, 1997. Abstracts.— P.1s.
21. Johansson S.-A., Andersson K.-E., Brattsand R. et al. Topical and systemic potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1982.— Vol.22.— P.523—529.
22. Phillips G.H. Structure — activity relationship of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate // Respir. Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.19—23.
23. Tarlo S., Broder I. Six-month double-blind, controlled trial of high dose, concentrated beclomethasone dipropionate in the treatment of severe chronic asthma // Chest.— 1988.— Vol.93.— P.988—1002.
24. Toogood J.H., Crilly R.G., Jones G. et al. Effect of high-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138.— P.57—61.
25. Wasserman Stephen I., Gross Cary N., Schoenwetter William F. et al. A 12-week dose ranging study of fluticasone propionate powder in the treatment of asthma // J. Asthma.— 1996.— Vol.33, № 4.— P.265 — 274.
26. Wilding P., Clark M., Thompson J. et al. Effect of long term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study // Brit. Med. J.— 1997.— Vol.314.— P.1441—1446.
27. Woolcock A.J. The combined use of inhaled salmeterol and inhaled corticosteroids // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.5, № 27.— P.142—145.