

Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Л.М. Огородова¹, О.С. Кобякова¹, Ф.И. Петровский¹, И.В. Смоленов⁴, А.П. Ребров³,
А.А. Пунин², Е.А. Скалозуб⁵, Т.В. Сметаненко¹, Н.А. Кароли³, И.А. Деев¹, Т.В. Иванова⁶,
А.О. Молотков², Н.А. Сосонная⁴, Ф.М. Ханова⁷

- 1 - Сибирский государственный медицинский университет
- 2 - Смоленская государственная медицинская академия
- 3 - Саратовский государственный медицинский университет
- 4 - Волгоградская медицинская академия
- 5 - Алтайский государственный медицинский университет
- 6 - Томская областная клиническая больница
- 7 - ГНЦ РФ институт иммунологии МЗ РФ

Отсутствие контроля над симптомами болезни является сегодня основной проблемой ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА). Группа больных с неконтролируемой БА является гетерогенной. Непосредственное отношение к задачам данного исследования имеют фенотипы неконтролируемой БА, различающиеся по чувствительности к фармакотерапии. В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях доказаны преимущества комбинированной терапии в случае отсутствия контроля над симптомами БА на низких и средних дозах ингаляционных кортикостероидов (ИКС) у пациентов с персистирующей БА. На данном этапе важно оценить возможности комбинированной терапии у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА как потенциального способа достижения контроля над симптомами болезни.

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. В качестве модели неконтролируемой астмы использовался фенотип brittle. Сравнительное рандомизированное открытое мультицентровое исследование «BRILLIANT» продолжительностью 7,5 мес проводилось в пяти российских городах: Барнауле, Волгограде, Саратове, Смоленске, Томске. Исследование состояло из двух этапов: терапии RUN-IN (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут (или любой другой ИКС в эквивалентной дозе) в течение 2,5 мес и собственно проведение экспериментального (в группе 1) и сравнительных (в группах 2, 3, 4, 5) курсов терапии в течение 5 мес.

На втором этапе пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима: Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день – 15 человек (группа 1); Фликсотид 2000 мкг/сут – 12 человек (группа 2); Фликсотид 1000 мкг/сут + препараты пролонгированного теофиллина (теопек 0,3 г 1 таблетка 2 раза в день) – 12 человек (группа 3); Фликсотид 1000 мкг/сут + антилейкотриеновые препараты (аколат 20 мг 1 таблетка 2 раза в день) – 12 человек (группа 4); Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день и минимально эффективную дозу преднизолона – 12 человек (группа 5).

В исследовании принимали участие 63 амбулаторных пациента (43 женщины и 20 мужчин, средний возраст – 32,8±6,7 лет) с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» (фенотип brittle).

В качестве критериев оценки использовались определение выраженности клинических проявлений БА, динамика показателей пикфлоуметрии, анализ уровня контроля над симптомами астмы по E. Bateman. Оценивалась функция внешнего дыхания и бронхиальная гиперреактивность (БГР) в тесте с метахолином.

По окончании исследования критериев «хорошо контролируемая астма» E. Bateman достигли 87%, а «золотого стандарта» – 73% пациентов, получавших Серетид Мультидиск (группа 1). Аналогичный уровень контроля отмечался у пациентов группы 5. Так, соответствие критериям «хорошо контролируемая астма» продемонстрировали 85%, «золотому стандарту» – 75% представителей этой группы. При анализе уровня контроля над симптомами болезни у пациентов группы 2, 3, 4 получены неудовлетворительные результаты. Критериев «золотого стандарта» не удалось достичь по окончании исследования ни одному пациенту. Уровень «хорошо контролируемая астма» отмечен лишь у 8% пациентов, получавших комбинацию флютиказона пропионата (ФП) и аколата; у 16% пациентов группы

3 (ФП + теопек) и у 25% представителей группы 2 (ФП в удвоенной дозе). Кроме того, в группах 2, 3, 4 зарегистрирована стабильно высокая частота обострений в процессе проведения исследования.

Неблагоприятные реакции лекарственных средств (НЛР) зафиксированы на фоне всех изучаемых режимов терапии. Большинство из них (орофарингеальный кандидоз, дисфония) являются описанными для ИКС. В ходе исследования «BRILLIANT» не было зарегистрировано серьезных НЛР.

У подавляющего большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой (вариант – brittle) БА возможно преодоление резистентности к терапии ИКС и достижение критериев контроля над болезнью на фоне комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск.

Использование комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск демонстрирует превосходящую эффективность по сравнению с другими изучаемыми фармакотерапевтическими режимами.

Отсутствие достижения контроля над симптомами болезни является сегодня основной проблемой ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА). По результатам проведенных в США и Европе исследований, в которых оценивалась эффективность терапии данного заболевания [1], только у 30% пациентов астма контролировалась должным образом. Во всех остальных случаях течение БА характеризовалось как неконтролируемое. К неконтролируемой относится астма, при которой отсутствует контроль над симптомами болезни по любым причинам [2]. Группа больных с неконтролируемой БА является гетерогенной. Фенотипы неконтролируемой БА различаются по тяжести, патогенетическому варианту, морфологической характеристике и т.д. [3]. Выделяют также неконтролируемую БА, чувствительную к стандартной базисной терапии или резистентную к ней. К терапевтически резистентной относят астму тяжелого течения, характеризующуюся недостаточным контролем, несмотря на применение адекватных доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС). При этом адекватными дозами ИКС применительно к терапевтически резистентной БА являются 2000 мкг по беклометазону дипропионату для взрослых пациентов [4].

Современная фармакотерапия БА позволяет контролировать основные патогенетические механизмы болезни и предотвращать формирование резистентности к терапии. Так, ИКС достаточно эффективно воздействуют на воспаление респираторного тракта [5]. Применение β_2 -агонистов пролонгированного действия оказывает влияние на функцию легких и бронхиальную гиперреактивность [6]. Однако при манифестации заболевания одновременно включаются несколько различных механизмов [7]. В связи с этим стратегия комбинированной терапии, заключающаяся в превосходстве дополнительного эффекта пролонгированных β_2 -агонистов перед удвоением дозы ИКС в случае отсутствия контроля над симптомами БА на низких и средних дозах ИКС, является наиболее оправданной [8, 9, 10].

В клинической практике важно оценить возможности комбинированной терапии у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА как потенциального способа достижения контроля над симптомами болез-

ни. В настоящее время, несмотря на доказанную целесообразность использования комбинированной терапии у этой категории пациентов [11], целый ряд аспектов остается невыясненным:

- 1) Выбор фармакологической группы для комбинации с ИКС в целях усиления базисной терапии БА на этапе 3-й и 4-й ступеней (пролонгированные β_2 -агонисты, теофиллины или антилейкотриеновые препараты);
- 2) продолжительность стартовой терапии;
- 3) формулировка адекватных целей терапии (абсолютный контроль над симптомами БА – «золотой стандарт» по E. Bateman, субоптимальный – соответствие критериям «хорошо контролируемая астма» [2];
- 4) возможность поддержания стабильной ремиссии у данной категории больных.

Таким образом, речь идет о разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов, имеющих тяжелое неконтролируемое течение БА. С этой целью было спланировано мультицентровое исследование по изучению сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. В качестве модели неконтролируемой астмы в настоящей программе использовался фенотип brittle. Brittle (хрупкая, нестабильная) астма, являющаяся одним из клинических вариантов неконтролируемой БА, по определению рабочей группы Европейского респираторного общества [4] характеризуется значительной вариабельностью пиковой скорости выдоха (более 40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за период наблюдения), несмотря на применение высоких доз ИКС (1500 мкг по беклометазону дипропионату). Данная клиническая форма тяжелой БА выбрана в связи с наличием строгих объективных критериев определения, что позволило сформировать максимально однородную выборку пациентов. Кроме того, фенотип brittle в полной мере соответствует стандарту тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА [12].

Дизайн и методы исследования. Сравнительное рандомизированное открытое многоцентровое (Барнаул, Волгоград, Саратов, Смоленск, Томск) исследование «BRILLIANT» соответствует целям исследо-

вания фазы IV. При проведении настоящего проекта соблюдались этические нормы, изложенные в Хельсинкской декларации 1964 г., модифицированной 41-й Всемирной ассамблеей (Гонконг, 1989). Координация проекта осуществлялась Сибирским государственным медицинским университетом, на базе которого располагалась Центральная лаборатория. Координатором исследования поддерживалась круглосуточная двухсторонняя электронная связь с другими участниками программы, что позволяло в течение 24 ч решать все вопросы, возникающие в ходе проведения проекта.

В программе принимали участие 63 пациента, соответствующие следующим критериям включения:

- амбулаторные больные с ранее подтвержденными данными инструментального исследования (объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) < 80%, обратимость обструкции при пробе с короткодействующим β₂-агонистом > 12%) диагнозом «бронхиальная астма»;
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;
- больные БА, длительно (не менее 2,5 мес) получавшие терапию беклометазоном дипропионатом 1500 мкг/сут (или любым другим ИКС в эквивалентной дозе), на фоне которой у них сохранялась среднесуточная лабильность бронхов >40% на протяжении не менее 50% времени за последние 75 дней;
- пациенты с доказанной чувствительностью к кортикостероидной терапии по данным анамнеза (изменения ОФВ₁ > 20% при терапии преднизолоном в дозе 20 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

Все пациенты были ознакомлены с целью и условиями проведения настоящей программы, после чего дали письменное информированное согласие на участие.

Критериями исключения служили: наличие других хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных инфекций, а также систематический и/или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания и эффективность терапии в рамках данного проекта.

Исследование «BRILLIANT» состояло из двух этапов (табл.1). *Подготовительный этап* - терапия RUN-IN (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут (или любой другой ИКС в эквивалентной дозе) в течение 2,5 мес с целью стандартной оценки клинико-функциональных показателей и контроля соответствия критериям включения. Обязательным условием являлось отсутствие приема системных кортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, препаратов пролонгированного теофиллина и пролонгированных β₂-агонистов в течение не ме-

нее 4 нед. до включения в программу. *Второй этап* – собственно проведение экспериментального (в группе 1) и сравнительных (в группах 2, 3, 4, 5) курсов терапии в течение 5 мес у пациентов с brittle вариантом неконтролируемой БА. Общая продолжительность проекта составила 7,5 мес.

Фармакотерапевтические режимы. На втором этапе после оценки соответствия критериям включения пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима.

1. Пациенты, получающие Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день - 15 чел.
2. Пациенты, получающие Фликсотид 2000 мкг/сут - 12 чел.
3. Пациенты, получающие Фликсотид 1000 мкг/сут + препараты пролонгированного теофиллина (теопек 0,3 г 1 таблетка 2 раза в день) - 12 чел.
4. Пациенты, получающие Фликсотид 1000 мкг/сут + антилейкотриеновые препараты (аколат 20 мг 1 таблетка 2 раза в день) - 12 чел.
5. Пациенты, получающие Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день и минимально эффективную дозу преднизолона - 12 чел.

Рандомизация осуществлялась в Центральной лаборатории с использованием генератора случайных чисел.

В случае развития обострения или ухудшения контроля над симптомами болезни в процессе проведения второго этапа исследования применялась стандартная терапия обострения БА с использованием системных кортикостероидов [13]. Критериями обострения бронхиальной астмы служили [14]:

- возрастание потребности в короткодействующих β₂-агонистах более чем на четыре ингаляции за предшествующие 24 ч (по сравнению с обычными дозами);
- увеличение частоты симптомов астмы, сочетающиеся со снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеренной в утренние часы, более чем на 20% от индивидуальной нормы, на протяжении 3 сут и более.

Терапия обострения проводилась по следующей схеме: преднизолон - 3 таблетки в 6.00; 2 таблетки в 10.00; 1 таблетка в 12.00 в течение приблизительно 14 дней (до достижения пациентом 80% индивидуального лучшего показателя ПСВ). Затем снижение дозы одномоментно вдвое - 15 мг. Далее: преднизолон - 1 таблетка в 6.00; 1 таблетка в 10.00; 1 таблетка в 12.00 в течение 7 дней с обязательным ежедневным мониторингом ПСВ. В случае отсутствия падения ПСВ в дальнейшем продолжали снижение дозы преднизолона по 2,5 мг каждые 3 дня до полной отмены препарата или подбора минимально эффективной дозы.

После купирования обострения пациент возвращал-

Таблица 1

Блок-схема исследования «BRILLIANT»

Процедуры	Этап I – терапия RUN-IN		Этап II – проведение экспериментального и сравнительных курсов терапии				
	Визит 0 - скрининг, начальное обследование	Визит 1 - начало терапии в соответствии с результатами рандомизации (В0 + 1-28 дн. *)	Визит 2 (В1+1 мес ±7дн.)	Визит 3 (В1+2 мес ±7дн.)	Визит 4 (В1+ 3мес ±7дн.)	Визит 5 (В1+ 4мес ±7дн.)	Визит 6 – окончательная оценка эффективности терапии (В1+5 мес ±7дн.)
Информированное согласие	x						
Включение/исключение	x						
Демографические данные	x						
Оценка ФВД **	x	x					x
Выдача стандартного дневника самоконтроля	x	x	x	x	x	x	
Оценка выраженности клинико-функциональных показателей ***	x	x	x	x	x	x	x
Бронхопровокационная проба с метахолином	x					x	
Анализ уровня контроля над симптомами БА (Е. Bateman)			x	x	x	x	x
Сопутствующая терапия	x	x	x	x	x	x	x
Выдача лекарственных средств		x	x	x	x	x	
Испытание лекарственных средств			x	x	x	x	x
Проверка соблюдения порядка приема лекарств	x	x	x	x	x	x	x
Сбор лекарств			x	x	x	x	x
Выводы для испытуемого							x

Примечание:

- * - в случае, если к моменту Визита 0 имеются данные о динамике симптомов и показателях пикфлоуметрии согласно стандартному для данной программы дневнику самоконтроля за последние 4 нед., то временной интервал между Визитами 0 и 1 может быть минимальным.
- ** - ФВД – функция внешнего дыхания
- *** - дневные, ночные симптомы, потребность в бронхолитиках, показатели пикфлоуметрии.

ся к прежнему фармакотерапевтическому режиму в соответствии с протоколом рандомизации.

Критерии оценки. Перед назначением экспериментального и сравнительных курсов терапии, а затем и ежемесячно проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

- определение выраженности клинических проявлений БА за предшествующие четыре недели (число дневных и ночных симптомов, количество дней без симптомов, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения;
- проведение пикфлоуметрии с определением среднесуточных показателей ПСВ и суточной лабильности бронхов;
- анализ уровня контроля над симптомами БА (по критериям Е. Bateman) (табл. 2). Критерии Е. Bateman использовались в программе

«BRILLIANT» в качестве конечных показателей эффективности терапии. Данные критерии клинически релевантны, поскольку являются строго количественными и доступными широкому кругу врачей. Более того, появление критериев Е. Bateman в 1999 г. открыло новые перспективы для разработки терапевтических стратегий ведения пациентов в аспекте достижения оптимального контроля БА [15]. В настоящее время Е. Bateman выделяет три уровня контроля над симптомами болезни, что отражает этапность терапии БА. В рамках настоящего исследования в качестве эталона использовались критерии «хорошо контролируемой астмы» и «золотого стандарта».

В процессе исследования проводилась регистрация всех неблагоприятных реакций лекарственных средств (НЛР) с указанием их степени тяжести, времени возникновения, связи с изучаемыми препаратами и продолжительности.

Достижение контроля brittle астмы по критериям E. Vatemан по окончании 20 нед. терапии

Критерии эффективности	Серетид 500/50 x 2	ФП 1000 x 2	ФП 1000 + аколлат x 2	ФП 1000 + теопек x 2	Серетид 500/50 x 2 + преднизолон	«Хороший контроль»	«Золотой стандарт»
Дневные симптомы	0,3	1,0	2,0	1,5	0,3	0 – 1	0
Ночные симптомы	0,06	0,5	0,8	1,0	0,06	0	0
ПСВ, %	87	72	72	63	89	> 80	> 85
Потребность в бронхолитиках *	0,1	1,6	1,3	1,0	0,1	< 2	0
Обострения	0,2	1,1	0,9	1,0	0	0	0
НЛР**	2	2	4	2	2	0	0
Суточная лабильность бронхов, %	6	26	23	28	6	< 20	< 20

Примечание:

* - доз/сут; НЛР** – нежелательные реакции лекарственных средств, число случаев в соответствующей группе.

Кроме того, исходно и по окончании проекта исследования:

- функция внешнего дыхания: спирометрия, кривая «поток-объем» по стандартной методике (Master Lab Pro, «Erich Jaeger»);
- бронхиальная гиперреактивность (БГР) в метахолиновом тесте согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества [16].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Statistica for Windows 5.0». Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X – среднее арифметическое, SE – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень тесноты связи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые.

Характеристика пациентов. В исследовании принимали участие 63 пациента: 43 женщины и 20 мужчин.

Средний возраст пациентов в анализируемой группе составил $32,8 \pm 6,7$ лет (от 17 до 54 лет); стаж болезни – $13,6 \pm 3,9$ года. В результате обследования установлены следующие характеристики течения БА: число обострений – $4,2 \pm 0,3$ в год, из них приводящих к госпитализации – $2,9 \pm 0,1$; астматические статусы в анамнезе у 52% пациентов; число курсов системных кортикостероидов – $4,2 \pm 1,1$ в год; в анамнезе на разных этапах наблюдения диагноз «гормонозависимая» БА выставился 24% больным. Таким образом, согласно условиям включения, в программе принимали участие больные с тяжелой неконтролируемой БА, отличающиеся резистентностью к проводимой терапии ИКС.

Результаты и обсуждение

Сравнительная динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших Серетид Мульти-

диск и флутиказона пропионат (ФП) в удвоенной дозе.

Отчетливая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов БА, кратности приема β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов была отмечена у пациентов группы 1, получавших Серетид Мультидиск (экспериментальный курс) уже через 4 нед. терапии. На этом этапе зарегистрированы достоверные отличия по указанным критериям между больными БА, принимавшим Серетид Мультидиск и ФП в удвоенной дозе (группа 2). Это различие оставалось статистически значимым до окончания настоящего исследования.

На этапах 12 и 20 нед. терапии дополнительно к приведенным клинико-функциональным параметрам зарегистрирована достоверная разница между пациентами группы 1 и 2 по числу дней без симптомов. Кроме того, по окончании 20 нед. терапии у представителей группы 1 зафиксирован более низкий уровень БГР ($p < 0,05$) и значимый прирост ОФВ₁ по сравнению с пациентами, получавшими ФП в удвоенной дозе.

Таким образом, комбинированная терапия препаратом Серетид Мультидиск превосходит по эффективности терапию ИКС в 2 раза.

Сравнительная динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, применявших Серетид Мультидиск и комбинацию флутиказона пропионата в сочетании с теопеком.

Динамика дневных, ночных симптомов БА, потребности в бронходилататорах, суточной лабильности бронхов у пациентов, получавших комбинацию ФП и теопека, положительна и в целом аналогична таковой у пациентов группы 2. При сравнении эффективности применения Серетид Мультидиска и комбинации ФП в сочетании с теопеком (группа 3) установлено достоверно более выраженное снижение указанных показа-

телей у пациентов экспериментальной группы уже через 4 нед. терапии.

Число дней без симптомов в группе пациентов, применявших Серетид Мультидиск, на этапе 12 и 20 нед. было достоверно большим, чем у представителей группы 3.

Динамика показателей уровня БГР (PK_{20} - концентрация метахолина, вызывающая 20% снижение $ОФВ_1$), среднесуточных значений ПСВ и показателей $ОФВ_1$ у пациентов группы 3 сходна с таковой у больных БА, использовавших ФП в удвоенной дозе. Серетид Мультидиск продемонстрировал достоверно большую эффективность в отношении прироста PK_{20} и ПСВ по сравнению с комбинацией ФП и теопека.

Следовательно, комбинированная терапия препаратом Серетид Мультидиск обеспечивает большую эффективность, чем комбинация ИКС с пролонгированными теофиллинами.

Сравнительная динамика клинико-функциональных показателей в группах пациентов, получавших Серетид Мультидиск и комбинацию флютиказона пропионата в сочетании с аколлатом.

Анализ динамики клинико-функциональных показателей (дневные и ночные симптомы БА, кратность приема β_2 -агонистов короткого действия, число дней без симптомов, значения ПСВ и суточной лабильности бронхов, уровень БГР и $ОФВ_1$) у пациентов, использовавших комбинированную терапию ФП и аколлатом (группа 4), показал отсутствие принципиальных отличий от пациентов групп 2 и 3. Так, влияние Серетида Мультидиска на изучаемые параметры оказалось достоверно более выраженным, чем при использовании сочетания ФП и аколлата. Следует оговориться, что в группе 4 отсутствовали пациенты с аспириновой БА, поскольку оценка эффективности аколлата у пациентов с указанным патогенетическим вариантом БА не являлась задачей настоящего исследования.

Результаты свидетельствуют, что комбинированная терапия препаратом Серетид Мультидиск более эффективна в сравнении с комбинацией ИКС и антилейкотриеновых препаратов.

Сравнительная динамика клинико-функциональных показателей в группах пациентов, применявших Серетид Мультидиск и комбинацию Серетида Мультидиска с минимально эффективной дозой преднизолона.

Принципиально иной ответ на проводимую терапию в отличие от других групп фармакологического сравнения наблюдался у пациентов, получавших комбинацию Серетида Мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе. В целом динамику изучаемых

показателей следует охарактеризовать как аналогичную таковой у пациентов с экспериментальным курсом терапии. Так, несмотря на усиление базисной терапии астмы с помощью системных глюкокортикостероидов (преднизолон в индивидуально подобранной минимально эффективной дозе), не зафиксированы значимые различия по клиническим (число дневных, ночных симптомов, потребность в бронхолитиках, количество бессимптомных дней) и функциональным (показатели пикфлоуметрии, $ОФВ_1$, PK_{20}) параметрам между пациентами группы 1 и 5.

Таким образом, Серетид Мультидиск продемонстрировал сходную с комбинацией Серетида Мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе клиническую эффективность для пациентов с brittle астмой.

Прежде чем перейти к анализу уровня контроля над симптомами болезни у пациентов с brittle астмой, находившихся на различных фармакотерапевтических режимах, следует обсудить два важных параметра, относящихся к критериям E. Vateman, - наличие обострений и неблагоприятных реакций лекарственных средств.

Обострения в процессе проведения настоящего исследования наблюдались во всех группах, за исключением группы 5. Однако число обострений в значительной степени зависело от режима терапии. Так, у пациентов, получавших Серетид Мультидиск, зафиксировано наименьшее число обострений, тогда как у представителей групп 2, 3, 4 отмечена их стабильно высокая частота в процессе лечения (табл. 2).

Безопасность изучаемых режимов терапии оценивалась путем выявления НЛР, анализа соответствия критериям исключения из исследования. Кроме того, в Томске проводилось электрокардиографическое обследование и измерение уровней калия и кортизола в сыворотке крови у пациентов, получавших различные варианты комбинированной терапии [17].

Неблагоприятные реакции лекарственных средств зафиксированы на фоне всех изучаемых фармакотерапевтических режимов. Их наибольшее число имело место при применении ФП в удвоенной дозе - четыре случая, во всех других группах зарегистрированы по два эпизода НЛР (табл. 2). Подавляющее большинство НЛР являлось описанным для ИКС [18], а именно орофарингеальный кандидоз и дисфония. Указанные НЛР купировались самостоятельно в течение 5-10 дней и были связаны, вероятно, с нарушением гигиены ротовой полости на фоне приема ИКС. К более редким НЛР следует отнести чувство сердцебиения у одного представителя группы 3. В целом следует отметить, что в ходе настоящего исследования не были зарегистрированы

Таблица 3.

Уровень контроля над симптомами астмы по критериям E. Bateman

Уровень контроля Режим терапии	Продолжительность лечения или %			
	12 нед., %		20 нед., %	
	«хорошо контролируемая астма» %	«золотой стандарт» %	«хорошо контролируемая астма» %	«золотой стандарт» %
1. Серетид Мультидиск	87	60	87	73
2. ФП 2000	16	0	25	0
3. ФП + теопек	8	0	16	0
4. ФП + аколлат	8	0	8	0
5. Серетид Мультидиск + преднизолон	85	51	85	75

Примечание: все пациенты, достигшие «золотого стандарта», автоматически соответствуют критериям «хорошо контролируемая астма» (более низкий уровень контроля). Например, в группе 1 по окончании 12 нед. терапии 60% пациентов достигли критериев «золотого стандарта» и еще 27% критериев «хорошо контролируемая астма». Следовательно, число больных группы 1, продемонстрировавших достижение критериев «хорошо контролируемая астма», составило 87% (60 + 27).

серьезные НЛР, а также тяжелые реакции, повлекшие за собой исключение пациентов из программы.

Анализ уровня контроля над симптомами болезни у пациентов с brittle астмой. Применение комбинированной терапии в группе пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА в целом позволяет получить положительную динамику клинико-функциональных показателей, характеризующих текущую тяжесть заболевания. Однако результаты сравнительного анализа клинической эффективности различных вариантов комбинированной терапии свидетельствуют о том, что возможность достижения контроля в значительной степени обусловлена выбором фармакотерапевтического режима (табл. 3).

Так, среди пациентов, получавших экспериментальный курс, по окончании 12 нед. терапии критериев «хорошо контролируемая астма» достигли 87%, а «золотого стандарта» – 60%. К моменту завершения исследования соответствие указанным уровням контроля над симптомами болезни продемонстрировали 87 и 73% пациентов данной группы соответственно. Аналогичный уровень контроля над симптомами болезни отмечен и у пациентов, получавших комбинацию Серетид Мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе. На этапе 12 нед. терапии 85% представителей группы 5 продемонстрировали соответствие критериям «хорошо контролируемая астма», а 51% – «золотому стандарту». По окончании 20 нед. лечения число пациентов с хорошим уровнем контроля БА осталось прежним, тогда как «золотого стандарта» достигли уже 75% участников исследования из группы 5.

Таким образом, при применении Серетид Мультидиска (группы 1 и 5) у подавляющего большинства больных удалось достичь контроля над симптомами БА в соответствии с критериями E. Bateman, что в данном случае следует расценивать как успешное преодоление терапевтической резистентности. Кроме того, в более чем половине случаев пациенты, применявшие Серетид Мультидиск, показали соответствие «золотому

стандарту» контроля БА. Этот результат важен для понимания наших возможностей при формулировке целей терапии: у больных с тяжелой терапевтически резистентной БА приемлемо достижение «золотого стандарта» контроля над симптомами болезни путем назначения адекватной комбинированной терапии.

Отличительной особенностью терапии с использованием Серетид Мультидиска (группы 1 и 5) является высокая скорость достижения контроля болезни. Так, уже в течение первых 4 нед. установлена выраженная положительная динамика со стороны изучаемых клинико-функциональных показателей, тогда как для остальных режимов терапии (группы 2, 3, 4) значимые изменения клинических симптомов и показателей пикфлоуметрии отмечены только по окончании 12 нед. терапии. Сравнительный анализ клинической эффективности в группах 1 и 5 показал сходную динамику всех изучаемых клинико-функциональных параметров и сопоставимый уровень контроля над симптомами болезни. Однако с учетом знаний о частоте и выраженности НЛР, связанных с приемом преднизолона [19], следует отдать предпочтение ингаляционной терапии с использованием Серетид Мультидиска.

Значительно более низкие возможности в достижении контроля астмы у наблюдаемых больных БА продемонстрировали режимы фармакологического сравнения (группы 2, 3, 4). Критерии «золотого стандарта» по E. Bateman не были достигнуты по окончании терапии ни у одного пациента (табл. 3). Уровень «хорошо контролируемой астмы» на этапе 20 нед. зарегистрирован лишь у 8% пациентов, получавших комбинацию ФП и аколлата, у 16% пациентов, входивших в группу 3 (ФП + теопек) и у 25% представителей группы 2 (ФП в удвоенной дозе). Следовательно, несмотря на положительную в целом динамику течения заболевания у данных больных уровень контроля над симптомами болезни ни в одной из перечисленных групп не превысил 25%.

Обсуждая продолжительность стартовой терапии у

пациентов с brittle астмой, необходимо обратить внимание, что в период с 12-й по 20-ю нед. лечения ни в одной фармакотерапевтической группе не зарегистрировано статистически значимых изменений изучаемых клинико-функциональных параметров. Таким образом, можно полагать, что продолжение стартовой терапии в том же объеме более 12 нед. не оправдано ни с точки зрения клинической эффективности, ни в плане возможного развития дозо- и времязависимых неблагоприятных реакций лекарственных средств и, что немаловажно, затрат пациента.

Выводы

- Использование комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск демонстрирует превосходящую эффективность по сравнению с другими изучаемыми фармакотерапевтическими режимами (удвоенная доза ФП, сочетание ФП с пролонгированными теофиллинами и с антилейкотриеновыми препаратами) у пациентов тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой.
- У подавляющего большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой (вариант – brittle) бронхиальной астмой возможно преодоление резистентности к терапии ИКС и достижение критериев контроля над болезнью на фоне комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск.
- При использовании комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск продолжительностью не менее 12 нед. для больных с brittle астмой возможна формулировка целей терапии, соответствующая «хорошо контролируемой астме» и «золотому стандарту» лечения.

Abstract

Numerous clinical trials are proved the advantages of the combined therapy with low and average doses of inhalatory glucocorticosteroids (IGS) in case of absence of the symptoms controlling in patients with therapeutically resistant asthma. At the given stage it is important to estimate opportunities of the combined therapy in patients with severe asthma to achieve the control above symptoms of illness. Comparative randomized open multicenter study «BRILLIANT» by duration 7,5 month was carried out in five Russian cities: Barnaul, Volgograd, Saratov, Smolensk, Tomsk. The purpose of study was to compare efficiency of modes of the combined therapy in patients with serious uncontrollable asthma. The brittle phenotype was used as a model of uncontrollable asthma. The research consists of two stages: therapies RUN-IN (beclomethasone 1500 µg daily (or other IGS in equivalent dose) during 2,5 month and actually realization experimental (in group 1) and comparative (in groups 2, 3, 4, 5) rates of therapy during 5 month. At the second stage randomized patients were divided on 5 clinical groups depending on therapy mode: Seretid Multidisk 250/50 µg 2 inhalations b.i.d. - 15 pts (group 1); Flixotide 2000 µg daily - 12 pts (group 2); Flixotide 1000 µg + prolonged theophylline (Teopec 0,3 b.i.d.) - 12 pts (group 3); Flixotide 1000 µg + leycotrien antagonists (Acolate 20 mg b.i.d.) - 12 men (group 4); Seretid Multidisk 250/50 µg 2 inhalations b.i.d. and minimal effective Prednisolone doze - 12 pts (group 5). 63 out-patients (43 women and 20 men, average age - 32,86,7 years) with confirmed diagnosis of « bronchial asthma « (brittle type) took part in study. The dynamics of clinical symptoms, respiratory tests, E. Bateman criteria were used for estimation. There were not registered serious adverse drug reactions during «BRILLIANT» study. Use of the combined therapy with Seretid Multidisk demonstrated superior efficiency in comparison with others investigated modes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) web site: www. asthmaGOAL.com
2. *Bateman E. D., Bouquet J., Braunstein G.L.* Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study / *Eur Respir J.*, 2001., vol.17, p. 589-595.
3. *Чучалин А.Г.* Тяжелая бронхиальная астма / *Русский медицинский журнал*, 2000, т. 8, №12, с. 482-486.
4. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. / *Eur Respir J.*, 1999, vol. 13, p. 1198.
5. *Цой А.Н.* Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов / *Пульмонология*, 1996, №2, с. 85-90.
6. *Черняк Б.А.* Небронходилатационные эффекты сальметерола / *Аллергология*, 1999, №1, с. 37-42.
7. *Kay A.B.* Asthma and inflammation / *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, vol.87, p. 893 - 910.
8. *Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Арутюнов Т.Г., Демборинская А.С., Беда М.В., Медникова О.Б.* Сравнительная эффективность монотерапии сальметеролом, флутиказон пропионатом и их комбинации при atopической бронхиальной астме / *Пульмонология*, 1999, №3, с. 65-70.
9. *Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A.* Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetonide in asthma / *Chest*, 1999, vol. 116, p. 625.
10. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid / *Lancet*, 1994, vol. 344, p. 219.
11. *Shewsbury S., Pyke S., Britton M.* A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) / *BMJ*, 2000, vol. 320, p. 1368.
12. *Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J.* Brittle asthma / *Thorax*, 1998, vol. 53, p. 315-321.
13. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health pub no 97-4051. Bethesda, MD, 1997.
14. *Смоленов И.В.* XI Национальный конгресс по болезням органов дыхания (устный доклад).
15. *Bateman E. D.* Simplifying asthma treatment / ICC. Berlin, 1999.
16. Стандартизированные провокационные тесты / *Пульмонология*, 1993, приложение, с. 60-68.
17. *Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А.* Безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой / *Актуальные проблемы медицинской биологии* – Томск, 2002, с. 119.
18. *Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Кобякова О.С.* Клиническая фармакология ингаляционных кортикостероидов : Пособие для врачей. – Томск, 2001. – 40 с.
19. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Глюкокортикоидные препараты /Пособие для врачей. – Смоленск, 1997. – 63 с.