



Д. Ю. РУЗАНОВ, Е. И. ДАВИДОВСКАЯ,
Т. В. БАРАНОВСКАЯ, Т. Т. ШЕБУШЕВА,
И. В. БУЙНЕВИЧ, Л. В. АЛЕШКЕВИЧ,
В. Т. ВАСИЛЕВСКИЙ, Т. А. ЗЕЛЕНСКАЯ,
Т. П. НОВИКОВА, С. Л. МАСЬКО, В. Э. ГАВРИЛЕНКО,
Л. Н. ГАВРИЛЕНКО, М. М. САЧЕК

ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕСПУБЛИКАНСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАПИРА

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Минская областная клиническая больница, Брестская областная больница, Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь

С целью изучения причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА) и оценки влияния различных режимов базисной терапии на уровень контроля заболевания с различными вариантами течения за 2011—2014 гг. наблюдали и дополнительно комплексно обследовали 762 пациента. Определена частота встречаемости различных вариантов течения БА и степени риска ее неконтролируемого течения. Наиболее высокий риск неконтролируемого течения наблюдается у пациентов с хронически сложной, дистальной и нестабильной БА, при отсутствии приверженности или нерациональной терапии, синдроме перекреста астма—ХОБЛ, при декомпенсированной хронической тяжелой патологии и критических ошибках в использовании дозирующих аэрозольных ингаляторов. Экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона дипропионата/формотерола фумарата (Фостер) продемонстрировала высокую эффективность в достижении контроля над БА, в том числе и тяжелой (удалось добиться полного или частичного контроля у 83,2% пациентов).

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля, фенотип, фармакоэпидемиология, мелкодисперсный аэрозоль.

Уровень контроля над бронхиальной астмой (БА) впервые начали обсуждать в Американском и Европейском респираторных обществах

15 лет назад [1]. Именно достижение контроля стало целью терапии астмы, а не просто гипотетическое улучшение состояния на фоне лечения. Такая смена стратегии повлияла на результативность фармакотерапии не меньше, чем появление 40 лет назад ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [2]. За последние десять лет доля пациентов с контролируемой астмой в странах Западной Европы увеличилась с 4—9 до 42—55% [3]. В Республике Беларусь стандартизированные популяционные исследования уровня контроля БА не проводились. Однако существующие немногочисленные работы свидетельствуют, что в реальной практике удельный вес пациентов с полным контролем заболевания остается невысоким [4]. Анализ причин отсутствия контроля над астмой представляет собой актуальную задачу сам по себе, а пациентоориентированный подход к выбору терапии с учетом таких причин позволит не только положительно повлиять на качество жизни пациентов, но и снизить прямые и непрямые затраты на лечение БА [5].

Астма является гетерогенным заболеванием, что объясняет разнообразие клинических форм, степеней тяжести, ответа на терапию. В последние годы понятие фенотипа астмы активно обсуждается именно клиницистами, поскольку пациентоориентированная терапия с учетом фенотипа (или особенностей течения) заболевания позволяет добиться контроля у существенно большего количества пациентов. При определении фенотипа учитываются клинические, функциональные и морфологические характеристики, значимые триггеры, ответ на проводимую терапию, сопутствующие респираторные заболевания [6]. Частота встречаемости описанных в последние годы таких фенотипов, как БА с преимущественным поражением дистальных отделов бронхов, нестабильная астма и синдром перекреста астма—ХОБЛ (asthma-COPD overlap syndrome — ACOS), в Республике Беларусь не исследована.

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) давно стали незаменимыми в доставке лекарственного средства в бронхиальное дерево. Благодаря новым технологиям созданы ингаляционные препараты и устройства, обес-

печивающие точное попадание лекарственного вещества в целевую зону и уменьшающие осаждение препарата в верхних дыхательных путях. Ряд исследований свидетельствуют об эффективности лечения БА с использованием экстрамелкодисперсных (ЭМД) ДАИ [7, 8]. В Республике Беларусь исследования по оценке базисной терапии ЭМД фиксированными комбинациями на уровень контроля астмы не проводились.

Цель исследования — изучить причины неконтролируемого течения БА и оценить влияние различных режимов базисной терапии с использованием ИГКС на уровень контроля астмы с различными фенотипами (клиническими вариантами течения).

Исследование проведено в рамках проекта РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь «Разработать научно обоснованные рекомендации по совершенствованию системы медицинской помощи пациентам с БА на основе информационных технологий» в 2011—2014 гг. и клинико-фармакологического исследования при поддержке фармацевтической компании «Къези» («Chiesi Pharmaceuticals») по оценке эффективности и безопасности базисной терапии БА с использованием фиксированной комбинации беклометазона дипропионата (БДП)/формотерола фурамата (Ф) (БДП 100 мкг + Ф 6 мкг в разовой дозе) «ФостеР — клАссика и high-tech в тераПИИ БРонхиальной Астмы — РАПИРА». Наблюдательное, ретроспективное, интервенционное, открытое многоцентровое исследование проводилось на базе Брестской областной больницы, Гомельской областной туберкулезной клинической больницы (клиническая база кафедры фтизиопульмонологии Гомельского государственного медицинского университета), Минской областной клинической больницы (клиническая база кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО), 10-й городской клинической больницы Минска (клиническая база кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО).

В исследование включены пациенты с установленным диагнозом БА старше 18 лет, ранее получавшие терапию по поводу этого заболевания и давшие согласие на последующую

обработку своих персональных данных. У 11 пациентов, первоначально включенных в исследование, диагноз БА не был подтвержден, и данные случаи при обработке результатов не учитывались. Набор пациентов проводили с марта 2011 г. по июнь 2014 г., наблюдение закончили в декабре 2014 г. В 17,2% случаев коллегиально была скорректирована формулировка диагноза (форма и степень тяжести БА). Полученные анамнестические и клинические данные пациентов с различным уровнем контроля БА обработаны с применением методов описательной статистики. В исследовании динамически наблюдались следующие основные группы лиц: пациенты с контролируемой астмой и (или) достигшие контроля над симптомами по критериям GINA [2] после коррекции терапии, а также пациенты с неконтролируемой БА. Уровень контроля БА по GINA оценивали по тесту контроля астмы (asthma control test — АСТ), где неконтролируемой астме соответствует значение АСТ 15 и менее [9]. Шансы достижения контроля БА в группах сравнения анализировали с применением теста Фишера и оценки отношения шансов (ОШ). При определении приверженности терапии БА кроме вопроса, предусматривающего положительный и отрицательный ответ, пациентам после соответствующих разъяснений предлагали дать самооценку по визуальной аналоговой десятибалльной шкале, где 0 — «я никогда не принимаю назначенную мне терапию» и 10 — «я регулярно и в полном объеме принимаю назначенную мне терапию». Если пациент набрал от 3 до 6 баллов, это свидетельствовало о низкой приверженности, 3 и менее — об отсутствии приверженности терапии.

Всего в ходе исследования наблюдали и дополнительно комплексно обследовали 762 пациента с БА, обратившихся за специализированной помощью к пульмонологу (амбулаторно и (или) стационарно). У 78,5% пациентов проведена коррекция лечения с последующей оценкой эффективности. Большинство пациентов составили женщины — 510 (66,9%) человек, средний возраст на момент окончания наблюдения был $47,7 \pm 9,8$ года. Длительность заболевания (после установления диагноза) — $13,5 \pm 4,9$ года.

У 199 (26,1%) наблюдаемых пациентов астма была контролируемой по критериям GINA, у 261 (34,3%) — частично контролируемой. Дан-

ная цифра не отражает общую эпидемиологическую ситуацию по уровню контроля астмы в стране, поскольку в поле зрения пульмонологов чаще всего попадают пациенты именно с неконтролируемой БА.

У лиц с тяжелым течением БА уровень контроля был значительно ниже, чем при легком течении (рис. 1).

Пациенты со среднетяжелой БА имели в 2,4 раза меньше шансов на хороший контроль над заболеванием по сравнению с легкой БА (ОШ 2,4 [1,58—3,56]; $P < 0,001$). У лиц с тяжелой БА шансы достижения контроля оказались в 2,9

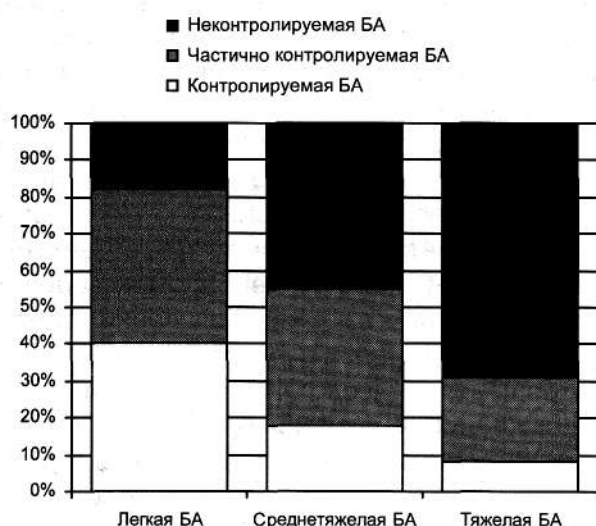


Рис. 1. Уровни контроля БА в зависимости от тяжести течения

раза ниже, чем при умеренной БА (ОШ 2,9 [1,92—3,81]; $P < 0,001$) и в 6,3 раза ниже по сравнению с БА легкого течения (ОШ 6,3 [3,95—10,54]; $P < 0,001$). Только у 40% пациентов с легким течением астмы отмечен хороший контроль.

В ходе исследования предложены и выявлены основные причины (клинические состояния/фенотипы БА, а также особенности течения и сопутствующие заболевания), которые могут повлиять на отсутствие контроля. Всего выделено 20 таких причин/состояний (таблица). В более чем половине случаев наблюдались 2 и более причины отсутствия контроля. В ходе дополнительного обследования выявлена гипердиагностика астмы. Так, у 2 пациентов с недавно установленным диагнозом БА выявлен центральный рак легкого и аденома бронха. Кроме того, масками БА послужили: инородное тело бронха, трахеобронхиальная дискинезия, сердечная астма, бронхолит, респираторный невроз с гипервентиляцией. Как уже упоминалось, данные случаи исключены из исследования. В 4,9% случаев не обнаружено видимых причин неконтролируемого течения заболевания.

Некоторые состояния дополнительно детализированы. Например, недостаточный комплаенс как наиболее частая причина отсутствия контроля (45,4%) разделена на «низкий» и «отсутствие». Среди пациентов с аллергическим

Причины отсутствия контроля БА

Клинические состояния/фенотипы БА, сопутствующие заболевания/состояния	Доля, %
Отсутствие комплаенса (базисная терапия)	20,9
Низкий комплаенс (базисная терапия)	24,5
Нерациональная терапия	15,9
Ошибки использования дозирующих ингаляторов (ДИ)	41,7
Критические ошибки использования ДИ	6,3
Астма—ХОБЛ (синдром перекреста)	6,0
Дистальная БА	12,6
Нестабильная (brittle) БА	5,6
Хронически сложная БА (в том числе гормонозависимая)	6,0
Атопическая БА	8,3
Аллергический ринит в анамнезе	47,0
Аллергический ринит персистирующий	18,8
Адренергический дисбаланс	5,3
Поздний дебют астмы	5,3
Хроническая декомпенсированная патология (кроме болезней органов дыхания — БОД)	6,0
Хроническая сопутствующая патология (кроме БОД)	28,1
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	18,5
Невротические расстройства	5,0
Хронические рецидивирующие инфекции органов дыхания	10,9
Побочные эффекты ИГКС	7,6

ринитом или с сопутствующей патологией кроме БОД выделены случаи персистирующей/декомпенсированной патологии.

Говоря о нерациональной терапии, имели в виду, что в 15,8% случаев у пациентов с неконтролируемой астмой назначенное лечение не соответствовало национальным протоколам лечения и рекомендациям GINA [2]. У 31,3% пациентов зафиксировано существенное преимущественное уменьшение МОС75, и при дальнейшем дополнительном обследовании выявлена астма с преимущественным поражением дистальных отделов бронхов (дистальная БА) — 12,9% случаев. У 7,6% пациентов отмечены побочные эффекты при использовании ИГКС, потребовавшие вмешательств, временно или стойко ограничивающих базисную терапию с их использованием.

Для определения уровня влияния каждой из причин на течение БА определяли риск отсутствия контроля (по отношению к пациентам с контролируемой астмой). Результаты приведены на (рис. 2).

Таким образом, к причинам неконтролируемого течения ($P < 0,001$, $P < 0,01$) с высоким риском (от 1,0 до 0,5) относятся: хронически сложная астма с постоянной бронхообструкцией, значительно влияющая на качество жизни пациента и требующая системной терапии кортикостероидами с неполным эффектом; БА с поражением дистальных отделов бронхиального дерева; нестабильная астма (хрупкая или brittle asthma), характеризующаяся значительной вариабельностью пиковой скорости выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии (более 40%) в течение дня с внезапными острыми приступами; отсутствие комплаенса (3 балла и менее по визуальной шкале); проведение терапии с существенными отступлениями от существующих протоколов; синдром перекреста астма—ХОБЛ; декомпенсированная хроническая тяжелая патология; ошибки использования ДИ, затрудняющие попадание аэрозоля в бронхиальное дерево. Умеренный риск (от 0,49 до 0,2) ($P < 0,01$) характерен для хронической персистирующей инфекции органов дыхания; персистирующего аллергического ри-

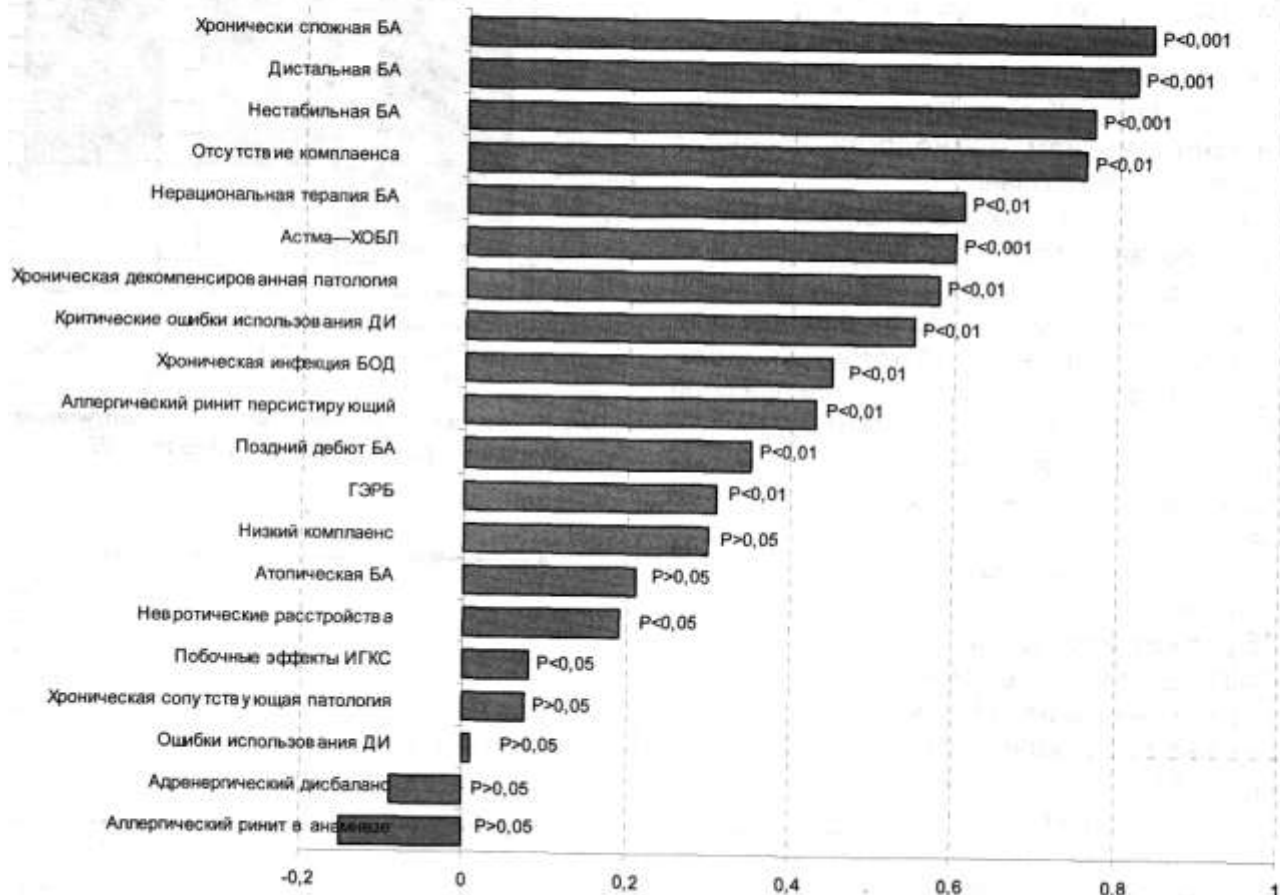


Рис. 2. Относительные риски различных причин отсутствия контроля БА

нита; позднего дебюта БА; сопутствующей ГЭРБ. Отсутствие риска неконтролируемого течения или недостаточная достоверность отмечены для всех остальных причин/состояний. Продолжающаяся работа и увеличение числа наблюдений повысят достоверность полученных данных.

У 78,5% пациентов проведена коррекция лечения с последующей оценкой эффективности (наблюдение не менее 6 мес). Оценку влияния различных видов базисной терапии на уровень контроля проводили у 519 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА. В группы сравнения не вошли пациенты с отсутствием комплаенса (68 человек) и лица, дополнительно (или в режиме монотерапии) получавшие базисную противовоспалительную терапию антилейкотриеновыми препаратами (34 человека). Из-за немногочисленности случаев не проводили сравнение и выделение в отдельную группу пациентов, получавших монотерапию ИГКС. Сравнение по характеру базисной терапии выполняли в 3 группах: с использованием свободных комбинаций бронхолитиков и ИГКС в ДАИ (210 случаев); с применением фиксированных комбинаций ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (112 случаев), с назначением ЭМД фиксированной комбинации БДП 100 мкг и Ф 6 мкг («Фостер» («Foster®», «Къези», Италия)) в одном ДИ с использованием технологии Модулит (Modulite®) — 197 случаев.

Самые высокие показатели контроля БА зарегистрированы у пациентов, получавших фостер в режиме единого ингалятора для базисной и ситуационной терапии (рис. 3). В целом шансы получить контроль над БА в этой группе оказались более чем в 2 раза выше, чем при иной терапии (ОШ 2,21 [1,63—2,94]; $P=0,002$).

Не получено статистически значимых различий по уровню контроля астмы при использовании иных фиксированных комбинаций.

В рамках исследования РАПИРА по изучению возможности использования ЭМД дозированного аэрозоля комбинацию БДП/Ф назначали преимущественно пациентам с недостижимым контролем БА, поэтому в этой группе оказались пациенты с заведомо более тяжелой и сложной

астмой. В связи с этим дополнительно изучена эффективность фостера при фенотипах астмы с наиболее высоким риском отсутствия контроля — при дистальной астме, сложной гормонозависимой БА и нестабильной астме. Шансы на контролируемое течение оценивали по сравнению с таковыми при лечении фиксированными комбинациями (рис. 4).

Наиболее высокие шансы достижения контроля БА с использованием ЭМД комбинации БДП/Ф были в группе БА с поражением дистальных отделов бронхиального дерева — на 86% выше (ОШ 1,86 [1,34—2,32]; $P=0,006$). В группе сложной астмы шансы достижения контроля были выше на 45% (ОШ 1,45 [1,24—1,82]; $P=0,015$), чем при использовании иных фиксированных комбинаций, при нестабильной астме статистических отличий не получено. У 7 пациентов на фоне терапии с использованием ЭМД комбинации БДП/Ф удалось отменить си-

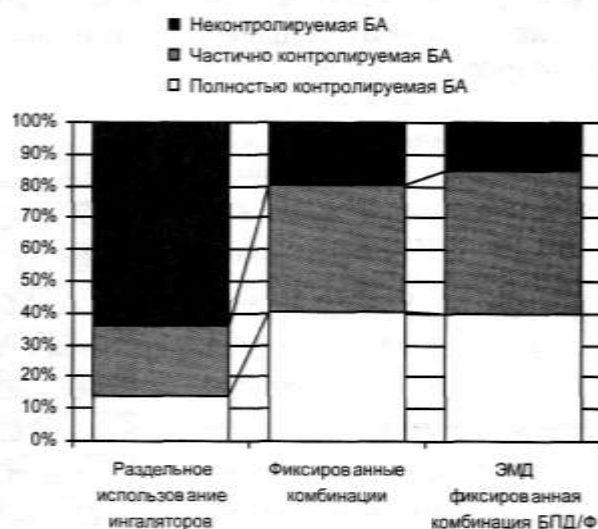


Рис. 3. Уровни контроля БА у пациентов, получавших различные режимы базисной терапии ИГКС

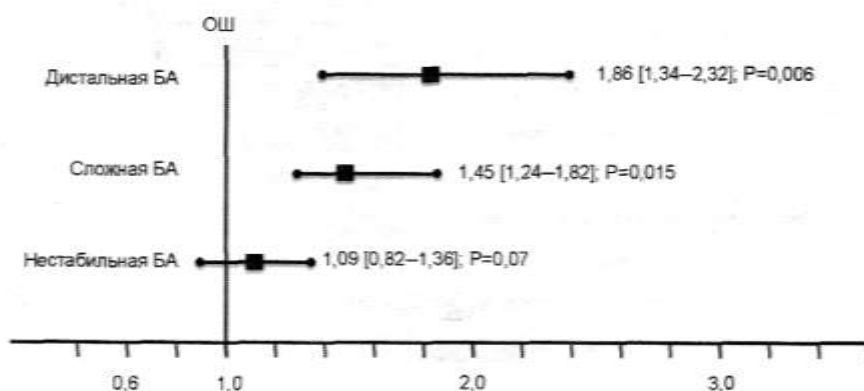


Рис. 4. ОШ достижения контроля тяжелой БА при использовании ЭМД фиксированной комбинации БДП/Ф и других фиксированных комбинаций

стемные глюкокортикостероиды. Суточную дозировку беклометазона назначали в соответствии с установленной степенью тяжести, и она была в 1,4—2,9 раза меньше, чем эквивалентная доза ИГКС в иных препаратах.

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность формотерола, входящего в ЭМД комбинацию БДП/Ф (Фостер), для которой характерен дозозависимый эффект по всем диапазонам применяемых доз. Исследования последних лет показали, что формотерол крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным β_2 -агонистом и у него отсутствует антагонистическое действие к короткодействующим β_2 -агонистам и существенное влияние на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение при тяжелой астме, когда часто необходим сочетанный прием длительно- и короткодействующих адреномиметиков [10]. В ряде исследований показано, что формотерол расслабляет гладкую мускулатуру на 85% в отличие от сальметерола, который расслабляет ее лишь на 65%. Возможность депонирования фостера в легких также чрезвычайно важна для оптимального лечения БА. Воспалительный процесс в мелких дыхательных путях (с внутренним диаметром менее 2 мм) — важная составляющая астмы, и терапевтическое воздействие на воспаление в дистальных отделах дыхательных путей является ключевым моментом адекватной фармакотерапии данного заболевания [11].

Таким образом, в ходе исследования РАПИРА определена степень риска неконтролируемого течения БА при различных фенотипах/состояниях. Наиболее высокий риск неконтролируемого течения наблюдается у пациентов с хронически сложной, дистальной и нестабильной БА, при отсутствии комплаенса, нерациональной терапии, синдроме перекреста астма—ХОБЛ, при декомпенсированной хронической тяжелой патологии и критических ошибках в использовании ДИ. ЭМД фиксированная комбинация БДП/Ф в одном дозированном ингаляторе с использованием технологии Модулит продемонстрировала существенно более высокую эффективность в достижении контроля БА по сравнению с отдельным использованием ДАИ. В целом удалось добиться полного или частичного контроля у 83,2% пациентов, получавших комбинацию БДП/Ф. Более высокие шансы достижения контроля БА с использова-

нием фостера по сравнению с иными фиксированными комбинациями наблюдались в группе БА с поражением дистальных отделов бронхиального дерева и сложной БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2014.— Vol. 43.— P. 343—373.
2. Global Initiative for Asthma. Updated May 2014.— Mode of access: <http://www.ginasthma.com>.
3. Bateman E. D., Reddel H. K., Eriksson G., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2010.— Vol. 125, № 3.— P. 600—608.
4. Рузанов Д. Ю., Давидовская Е. И., Лантеева И. М. и др. // *Мед. панорама.*— 2014.— № 7 (151).— С. 84—86.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. акад. РАНМ А. Г. Чучалина.— М., 2002.— С. 1—160.
6. Rabe K. F., Vermeire P. A., Soriano J. B., Maier W. C. // *Eur. Respir. J.*— 2000.— Vol. 6.— P. 802—807.
7. Княжеская Н. П., Черняк А. В. // *Consilium medicum. Болезни органов дыхания.*— 2011.— № 1.— С. 20—27.
8. Bousquet J., Anna C. // *Expert Rev. Resp. Med.*— 2008.— Vol. 2, № 1.— P. 27—36.
9. Thomas M., Kay S., Pike J., et al. // *Prim. Care Respir. J.*— 2009.— Vol. 18.— P. 41—49.
10. Papi A., Paggiaro P. L., Nicolini G., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2007.— Vol. 29.— P. 682—689.
11. Rigamonti E., Kottakis I., Pelc M., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 28 (Suppl. 50).— P. 206s.

Поступила 27.04.15.

OPPORTUNITIES TO PROVIDE BRONCHIAL ASTHMA CONTROL: RESULTS OF REPUBLICAN MULTICENTER STUDY RAPIRA

D. Yu. Ruzanov, E. I. Davidovskaya, T. V. Baranovskaya, T. T. Shebushcheva, I. V. Buinevich, L. V. Aleshkevich, V. T. Vasilevsky, T. A. Zelenskaya, T. P. Novikova, S. L. Masko, V. E. Gavrilenko, L. N. Gavrilenko, M. M. Sachek

In order to investigate the causes of the bronchial asthma (BA) uncontrolled course and to assess the impact of basic therapy various schemes on the disease various courses control 762 patients were followed and re-examined complexly in 2011—2014. The frequency of the BA course variants and the uncontrolled course risk were determined. The highest risk for the uncontrolled course was determined for patients with chronic complex, distal and unstable BA, in case of therapy compliance lack or when the therapy was irrational, when asthma was combined with COPD, in case of decompensate severe chronic pathology and fatal errors in dosed aerosol inhalator usage. The extra-atomizing fixed combination of beclomethasone dipropionate and of formoterol fumarate (Foster) demonstrated a high efficacy in providing BA control including the severe one (a complete or a partial control was achieved in 83.2% of patients).

Key words: bronchial asthma, level of control, phenotype, pharmacoepidemiology, atomizing aerosol.

Адрес для корреспонденции:

Рузанов Дмитрий Юрьевич,
Гомельский государственный медицинский университет,
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 35-61-47.