

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
КОМБИНИРОВАННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ**

О.А. ЛЕПУХОВА

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,
ул. Депутатская, д.15, Воронеж, Россия, 394055*

Аннотация. Была изучена эффективность и удобство применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов, страдающих неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести смешанной формы.

Так как ответ на применение различных комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы с одинаковой степенью тяжести болезни может быть различным, необходимо индивидуально подбирать не только субстанцию, но и форму выпуска препарата. В связи с этим для выбора наиболее эффективного препарата было проведено исследование в котором принимали участие 40 пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Возраст от 18 до 65 лет, страдающие неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести смешанной формы. Также учитывалась способность правильно выполнять рекомендации врача. Критериями исключения из исследования явились: повышенная чувствительность к компонентам препарата, острые инфекции дыхательных путей, беременность, лактация, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний. В процессе наблюдения 2 пациента выбыли по разным причинам. В итоге в исследовании приняли участие 38 больных.

Больные были разделены на 2 группы. Комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды назначали в эквивалентных дозах с учетом противовоспалительной активности глюкокортикостероидного действующего вещества и особенностей ингаляционного устройства. В первую группу вошли пациенты, которым был назначен Фостер аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг + 6 мкг/1 доза: баллон 120 доз. Во вторую вошли больные, которым был назначен Форадил Комби капсулы с порошком для ингаляций твёрдые желатиновые, размер 3 200мкг + 12 мкг/ 1 доза в комплекте с устройством для ингаляций. Клиническая эффективность терапии оценивалась через 4 месяца лечения, и был выявлен положительный результат во второй группе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхолитики длительного действия.

**THE EFFECTIVENESS USE OF THE COMBINED INHALATION GLUCOCORTICOSTEROIDS IN
THE THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA**

O.A. LEPUKOVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Deputatskaya str., 15, Voronezh, Russia, 394055

Abstract. The effectiveness and comfort of using combined inhalation glucocorticosteroids in the patients with uncontrolled bronchial asthma of medium degree and mixed form was studied. As the reaction of application of different combined inhalation glucocorticosteroids for treating bronchial asthma of the same degree can be different, it is necessary to select not only the substance but also the form of using the preparations. So, for choosing the most effective preparation it was carried out an experiment with 40 patients aged from 18 to 65 with uncontrolled bronchial asthma of medium degree. The authors have excluded patients with: hyper sensibility to preparation components, acute infections of airways, pregnancy and lactation, presence a serious accompanying illness form. In the process of observation 2 patients dropped out of the experiment for different reasons. As a result 38 patients took part in research. The patients were divided into 2 groups. These patients received combined inhalation glucocorticosteroids in equivalent doses taking into account anti-inflammatory activity of glucocorticosteroid active ingredient and features of the inhalation device. The first group of patients used Foster aerosol inhalation in the dose of 100 mcg+ 6 mcg/1 dose: container 120 doses. The second group of patients received Foradil Kombi on form of gelatinous capsules, size 3 mg+12 mcg/ 1 dose together with powder for inhalations and included with the device for inhalation. Clinical efficacy of the treatment was assessed after 4 months of treatment and the positive result was detected in the second group.

Key words: bronchial asthma, inhalation glucocorticosteroids, long-term broncholitics.

Бронхиальная астма (БА) является серьёзной глобальной проблемой. Люди всех возрастов подвержены этому хроническому заболеванию дыхательных путей, которое может быть тяжёлым и даже смертельным.

Основой всех клинических проявлений астмы является бронхиальная обструкция, в формировании которой основное значение придаётся четырем патологическим процессам:

1. спазму бронхиальной мускулатуры,
2. отёку стенки бронха,
3. хронической обтурации бронхиального просвета слизью,
4. ремоделированию стенки бронха.

Первые три формы обструкции в той или иной мере обратимы под влиянием противовоспалительной терапии, что касается ремоделирования бронхов, то этот процесс связан с инфильтративными и пролиферативными процессами и приводит к необратимой бронхиальной обструкции.

Данный процесс может возникать как в результате аллергической реакции, так и в ответ на воздействие неспецифических раздражителей- физических (вдыхание холодного воздуха, инертной пыли и др.), химических (например, аэрозоль, сернистого газа), резких запахов, изменений погоды (особенно падение барометрического давления, дождь, ветер, снег), физических или психической нагрузки.

Распространённость бронхиальной астмы в большинстве стран мира неуклонно растёт. Данное заболевание наносит значительный социально-экономический ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активным участием больных в социальной и семейной жизни. Научные прогнозы относительно дальнейшего распространения нельзя считать оптимистическими. За последние 20-30 лет заболеваемость значительно возросла. И это, несмотря на очевидные достижения по созданию эффективных противоастматических препаратов и внедрению в клиническую практику обучающих программ для пациентов. С 2006 года GINA (Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы) рекомендует новые инструменты оценки эффективности лечения. Подход к ведению пациента с точки зрения уровня контроля над заболеванием, акцентирует внимание на ступенчатой терапевтической стратегии, в которой целью лечения является достижение и поддержание клинического контроля, а не лечения болезни [4]. Показателем эффективности терапии данной категории пациентов по-прежнему остается оценка *функции внешнего дыхания* (ФВД), в первую очередь, по показателю ОФВ1 и *пикфлоуметрия* (ПФВ). Спирометрия предназначена для измерения легочных объемов при различных дыхательных маневрах, как спокойных, так и форсированных. Рекомендуется её проведение при наличии у больного респираторных симптомов. Важным диагностическим критерием БА служит значительный прирост ОФВ1, более чем на 12% от исходного показателя [4].

На современном этапе основным средством для достижения контроля при БА является применение *ингаляционных глюкокортикостероидов* (ИГКС) [1].

Появление ИГКС открыло новые перспективы и подходы к лечению бронхиальной астмы. Их применение основано на мощном местном противовоспалительном действии. Кроме того ИГКС в течение нескольких месяцев у больных БА способствует уменьшению гиперреактивности дыхательных путей, ослабляет спазмогенное влияние многих БАВ (гистамина, брадикинина, ацетилхолина, аденозина), и факторов внешней среды (холодового и влажного воздуха, двуокиси углерода). Являясь в настоящее время наиболее эффективным методом профилактической и поддерживающей терапии БА, ИГКС рассматриваются как препараты выбора у больных со среднетяжелым течением заболевания, при ухудшении состояния, наличии неконтролируемых симптомов, снижении функции внешнего дыхания и отсутствии эффективности противовоспалительной терапии. Имеются данные, что при применении ИГКС без использования специальных средств, только 10-20% препарата достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. После всасывания в желудочнокишечном тракте глюкокортикоиды поступают в кровь. Низкая биодоступность является особенностью ИГКС. Благодаря этому, даже длительная терапия не приводит к серьезным осложнениям, хотя полностью исключить риск побочных эффектов вряд ли возможно. Для снижения потенциального риска развития побочных эффектов рекомендует использовать специальные средства доставки (спейсеры, небулайзер), полоскать ротоглотку после каждой ингаляции.

Совместное применение ИГКС и b2-агонистов способствуют увеличению эффективности терапии. В частности, глюкокортикоиды способствуют повышению экспрессии b2-рецепторов на поверхности клеток, предупреждают развитие down-регуляции b2-рецепторов лёгких, восстанавливают сопряжение b2-рецепторов после длительной терапии b2-агонистами. b2-агонисты в свою очередь усиливают транслокацию ГКС-рецепторов, усиливают противовоспалительные эффекты глюкокортикостероидов в клетках гладких мышц дыхательных путей.

Разработка и внедрение в клиническую практику комбинированных ингаляторов, содержащих ИГКС и b2-агонистов длительного действия, позволило добиться улучшения контроля бронхиальной астмы при использовании меньших доз ИГКС и b2-агонистов длительного действия. Такая комбинация эффективна с точки зрения повышения комплаенса больных БА, поскольку обеспечивает регулярный прием ИГКС [3].

Ответ на применение различных комбинированных ИГКС для лечения БА с одинаковой степенью тяжести болезни может быть различным, это приводит к тому, что необходимо индивидуально подбирать не

только субстанцию, но и форму выпуска препарата. В связи с этим для выбора наиболее эффективного препарата было проведено исследование по сравнению эффективности двух комбинированных ИГКС, имеющие в своём составе одинаковый селективный β_2 -агонист адренорецепторов и различные глюкокортикостероиды: Фостер (формотерол фумарат и беклометазон дипропионат) аэрозоль для ингаляций дозированных и Форадил Комби (формотерол фумарат и будесонид) набор капсул с порошком для ингаляций.

Цель исследования – сравнение эффективности, удобство применения комбинированных ИГКС у пациентов, страдающих неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести смешанной формы.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 40 пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Возраст от 18 до 65 лет, страдающие неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести смешанной формы. Также учитывалась способность правильно выполнять рекомендации врача. Критериями исключения из исследования явились: повышенная чувствительность к компонентам препарата, острые инфекции дыхательных путей, беременность, лактация, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний. В процессе наблюдения 2 пациента выбыли по разным причинам. В итоге в исследовании приняли участие 38 больных.

Больные были разделены на 2 группы. ИГКС назначали в эквивалентных дозах с учетом противовоспалительной активности глюкокортикостероидного действующего вещества и особенностей ингаляционного устройства. В первую группу вошли пациенты, которым был назначен Фостер аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг + 6 мкг/1 доза: баллон 120 доз. Во вторую – вошли больные, которым был назначен Форадил Комби капсулы с порошком для ингаляций твёрдые желатиновые, размер 3 200мкг + 12 мкг/ 1 доза в комплекте с устройством для ингаляций. Клиническая эффективность терапии оценивалась через 4 месяца лечения.

В статистической обработке использовались среднеарифметические значения, стандартные отклонения, достоверность различия между группами (Статистика 6.0 for Windows). Достоверными считались данные при $p > 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди больных БА, включенных в исследование преобладали женщины с разной длительностью заболевания. Различия в группах по продолжительности болезни были недостоверны. Статистически не значимыми были различия в группах на момент включения больных в исследование и по таким показателям, как среднее значение ОФВ₁ за первую секунду, среднее значение ПСВ утром, среднее число симптомов и потребности в препаратах «скорой помощи» в сутки.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных на момент включения, $M \pm m$

Показатель	1я группа (n=19)	2я группа (n=19)	P
Пол, ж; м	14;6	11;7	NS
Среднее значение ОФВ ₁ , в % к должному	62±15,7	61±15,4	NS
Среднее значение утренней ПСВ, в % к должному	62±12,4	63±12,5	NS
Среднее число симптомов за сутки	1,7±0,5	1,9±0,6	NS
Среднее потребность препарата «скорой помощи» в сутки	1,7±1,4	1,8±1,2	NS

Примечание: NS – различия статистически не значимы

Всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства. После чего каждый пациент показал врачу правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце.

В процессе исследования, наблюдая за больными исходные данные наблюдаемых групп уменьшались. Через 4 месяца значительно снизились клинические и функциональные проявления БА. Большее среднее значение ОФВ₁ было получено через 4 месяца наблюдения у больных, получающих Форадил Комби в дозе 200 мкг + 12 мкг/ 1 доза в сутки. Такие же изменения наблюдали мы и по таким показателям, как среднее значение утренней ПСВ. Среднее число симптомов за сутки, средняя потребность в препаратах «скорой помощи» в сутки.

Результаты лечения приведены в таблице 2.

Результаты лечения в сравниваемых группах через 4 месяца, M±m

Показатель	1я группа (n=19)	2я группа (n=19)	P
Среднее значение ОФВ1, в % к должному	75±5,4	83±5,1	NS
Среднее значение утренней ПСВ, в % к должному	74±6,3	85±6,9	NS
Среднее число симптомов за сутки	0,9±0,4	0,4±0,2	NS
Среднее потребление в препаратах «скорой помощи» в сутки	0,8±0,5	0,6±0,3	NS

Отсюда следует, что назначение комбинированной терапии ИГКС через 4 месяца улучшало самочувствие пациентов. Таким образом всё это приводило к нормализации спирометрических показателей, уменьшало необходимость прибегать к средствам «скорой помощи». Однако, при анализе количества пациентов, у которых был достигнут полный контроль над заболеванием через 4 месяца были выявлены различия. В 1 группе контроль был достигнут у 53% пациентов, во второй- у 78% пациентов. В результате чего из таблицы видно. Что наибольшее количество больных, у которых был достигнут контроль над заболеванием, получали Форадил Комби.

Выводы. Форадил Комби предпочтительнее назначать пациентам с БА средней тяжести для достижения контроля над заболеванием, так как препарат отличается эффективностью и более удобен в использовании.

Литература

1. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. Спб.: Нормедиздат, 2006. 308 с.
2. Цой А.Н., Архипов В.В. Новые концепции терапии бронхиальной астмы: применение одного ингалятора для базисной терапии и устранения симптомов заболевания. Бронхиальная астма. Новые решения. М., 2007. С. 103–132.
3. Исмаилова С.К., Манкайлов Э.К., Минкайлов К.М. Спирометрические показатели в ранней диагностике бронхиальной астмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 4. С. 152.
4. Scharz M., Sorknees C.A., Li J.T. Et al. Asthma Control Test: reliability validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists // J Allergy Clin. Immunol. 2006. 117. С. 549–556.

References

1. Fedoseev GB, Trofimov VI. Bronkhial'naya astma. Spb.: Normedizdat; 2006. Russian.
2. Tsoy AN, Arkhipov VV. Novye kontseptsii terapii bronkhial'noy astmy: primeneniye odnogo ingalya-tora dlya bazisnoy terapii i ustraneniya simptomov zabolevaniya. Bronkhial'naya astma. Novye resheniya. Moscow; 2007. Russian.
3. Ismailova SK, Mankailov EK, Minkailov KM. Spirometricheskie pokazateli v ranney diagno-stike bronkhial'noy astmy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(4)152. Russian.
4. Scharz M, Sorknees CA, Li JT, Et al. Asthma Control Test: reliability validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin. Immunol. 2006;117:549-56.