

**А.В. Никитин, О.А. Лепухова*,
Л.В. Васильева, Е.П. Карпухина**

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н. Бурденко»
г. Воронеж, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФОРМОТЕРОЛ/БЕКЛОМЕТАЗОН И ФОРМОТЕРОЛ/БУДЕСОНИД ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

V.A. Nikitin, O.A. Lepuchova*, L.V. Vasilieva, E.P. Karpuchina

Voronezh state medical University N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

COMPARATIVE EFFICACY OF INHALED DRUGS FORMOTEROL / BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL / BUDESONIDE AND BRONCHIAL ASTHMA

Резюме

Были обследованы 86 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с диагнозом бронхиальная астма (БА). Целью исследования являлась оценка уровня контроля над заболеванием, изучение эффективности, безопасности и удобства применения препаратов Фостер (беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в фиксированной комбинации) и Форадил Комби (формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации). Пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Первая группа получала Фостер (беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в фиксированной комбинации), а вторая группа — Форадил Комби (формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации). Результаты исследования оценивались на 11-13 день и через 3 месяца. На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов в 1 и 2 группах. Функция внешнего дыхания через 3 месяца в 1 группе улучшилась на $17,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), а во второй на $6,0 \pm 3,3\%$ ($p > 0,1$). Полный контроль над заболеванием был достигнут в 1 группе у 65,11% больных, а во второй у 44,19% больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды, контроль астмы

Abstract

There were examined 86 patients aged 20 to 65 years with a diagnosis of bronchial asthma (BA). The objective is to evaluate the level of disease control, to study the effectiveness, safety and usability when used Foster (beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate fixed combination) Combination and Foradil Combi (formoterol fumarate and budesonide in free combination). Patients were divided into 2 groups randomly. The first group received Foster (beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate in a fixed combination), and the second group — Foradil Combi (budesonide and formoterol fumarate in a free combination). Results of the study were assessed for 11-13 days and 3 months. The treatment showed a significant reduction in the severity of clinical symptoms in groups 1 and 2. Respiratory function after 3 months in group 1 improved to $17,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0.05$), and the second at $6,0 \pm 3,3\%$ ($p > 0.1$). Full control of the disease was achieved in one group, 48.83% of patients, and the second at 44.19% of the patients.

Key words: bronchial asthma, combined inhaled corticosteroids, control asthma

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-45-48

БА — бронхиальная астма, ГКС — глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующих β_2 -агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ЛС — лекарственные средства, ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ОФВ₁ — объем форсированного воздуха за первую секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха

Актуальность

С момента появления первых практических рекомендаций по бронхиальной астме (БА), и до настоящего времени целью лечения астмы остается минимизация симптомов, улучшение легочной функции и профилактика обострений [1].

Разработка стратегии улучшения контроля над течением БА является одной из актуальных проблем повышения эффективности и качества терапии данного заболевания. Выбор препарата для длительного контроля БА должен основываться на таких факторах, как эффективность фармакологического средства, его профиль безопасности, простота применения и приверженность к лечению [2].

При заболеваниях дыхательных путей основным путем введения лекарственных препаратов является ингаляция медицинских аэрозолей (β 2-агонисты, антихолинергические препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) и др.) [3].

Выбор препарата для терапии больных БА должен происходить с учетом ожидаемой эффективности и безопасности лечения. Кроме того, очень важно, чтобы базисная терапия обеспечивала не только хороший уровень контроля над симптомами, но и снижала риск обострений [4].

В основном документе по ведению БА — GINA (Global Initiative for Asthma — «Глобальная стратегия лечения и профилактики БА») пересмотра 2014 года указано, что целью лечения является достижения хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов лечения [5].

Для реализации этой цели был разработан ступенчатый подход к терапии в зависимости от тяжести заболевания и выраженности симптомов БА. Начиная со ступени 3 (больные среднетяжелой БА) предпочтительной является терапия комбинированными препаратами с сочетанием низких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) и длительно действующих β 2-агонистов (ДДБА) (GINA, 2008). Согласно ступенчатому подходу к лечению БА, если не удастся добиться контроля над заболеванием при применении ИГКС в низких или высоких дозах, то необходимо назначение комбинированной терапии, которая позволяет достичь лучшего контроля, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А) (GINA, 2011) [6].

Залогом успешной ингаляционной терапии является не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, а также подбор оптимальной системы доставки ЛС [7].

Цель исследования

В связи с вышесказанным, целью данного исследования является: оценка уровня контроля над заболеванием, изучение эффективности, безопасности, удобства применения беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в фиксированной комбинации и формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации у пациентов с БА.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n=86$; 41 мужчин и 45 женщин; средний возраст — $35,89 \pm 12,78$) с неконтролируемой БА смешанной формы среднетяжелого течения. Критерии включения: возраст 20–65 лет; наличие установленного диагноза — неконтролируемая БА смешанной формы средней степени тяжести (GINA, 2006) в течении ≥ 3 лет; наличие информированного согласия пациента и разрешения этического комитета; женщины репродуктивного возраста должны иметь отрицательный результат анализа мочи на беременность.

Критерии исключения: терапия системными кортикостероидами в течение 6 мес. до включения в исследование; ОРВИ и клинически значимые обострения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей в течение 3 недель до включения в исследование; декомпенсированные соматические заболевания; обострение хронических заболеваний.

Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы ($n=43$; 19 мужчин, 24 женщин, средний возраст — $37,28 \pm 12,32$; средняя продолжительность заболевания — $12,04 \pm 10,42$ года) получали Фостер (беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в фиксированной комбинации). Пациенты 2-ой группы ($n=43$; 22 мужчин, 21 женщин, средний возраст — $34,5 \pm 12,8$ года, средняя продолжительность заболевания — $11,12 \pm 9,41$ года) получали Форадил Комби (формотерол фумарат и будесонид в свободной комбинации). Фармакотерапия не менялась в течение активного периода исследования, в дальнейшем объем базисного лечения корректировался в соответствии с уровнем контроля БА. Для купирования симптомов БА использовались β 2-агонисты (сальбутамол). Группы больных не различались по тяжести БА и объему терапии.

При общеклиническом обследовании производилась оценка физического статуса пациента и проводились стандартные лабораторные и функциональные методы исследования до и после лечения. Статистически не значимыми были различия в группах на момент включения больных в исследование

по таким показателям, как среднее значение ОФВ₁, среднее значение ПСВ утром, среднее число симптомов и потребности в препарат «скорой помощи» в сутки. Учитывалась динамика выраженности клинических симптомов БА в исследуемых группах, по показателям: одышка, чувство удушья, чувство заложенности в груди, кашель, вязкая мокрота. Выраженность симптомов учитывалась до и после лечения. Также была проведена оценка контроля над БА по данным теста контроля над астмой (Asthma Control Test — АСТ).

В статистической обработке использовались среднеарифметические значения, стандартные отклонения, достоверность различия между группами (Статистика 6.0 for Windows). Достоверными считались данные при $p > 0,05$. Группы больных по результатам исследуемых параметров были сопоставимы.

Результаты

В результате курсового применения Фостера (беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в фиксированной комбинации) и Форадил Комби (формотерол фумарат и будесонид в свободной комбинации) функция внешнего дыхания улучшилась (табл.1). В 1 группе к 11-13 дню наблюдения отмечен достоверный прирост показателей: ОФВ₁ — с $61,2 \pm 14,6\%$ до $68,4 \pm 8,3\%$ ($p < 0,05$), ПСВ — с $61,2 \pm 1,02\%$ до $69,5 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Во 2 группе также отмечен прирост значений, но он был менее значимым и недостоверным: ОФВ₁ — с $62,4 \pm 13,6\%$ до $64,5 \pm 9,3\%$ ($p > 0,1$), ПСВ — с $62,1 \pm 9,8\%$ до $65,4 \pm 8,1\%$ ($p > 0,1$). Через 3 месяца в 1 группе ОФВ₁ увеличился на $17,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), ПСВ на $18,6 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). Во 2 группе ОФВ₁ увеличился на $6,0 \pm 3,3\%$ ($p > 0,1$), ПСВ на $8,3 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). В исследуемых группах достоверно снизилось среднее число симптомов за сутки: в первой группе через 3 месяца с $1,7 \pm 0,5$ до $0,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а во второй с $1,7 \pm 0,9$ до $0,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» через 3 месяца достоверно снизилась в первой группе с $3,8 \pm 1,1$ до $1,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). В группе сравнения также отмечено снижение значения, но менее значимое и недостоверное с $4,0 \pm 1,2$ до $3,0 \pm 0,8$ ($p > 0,1$) (табл.1).

В начале исследования всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства. После чего каждый пациент показал правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце. Во время исследования по 4-бальной шкале оценивались такие характеристики как: переносимость препарата, наличие побочных эффектов, и удобство применения исследуемых препаратов (табл. 2).

Таблица 1. Результаты лечения в сравниваемых группах, $M \pm t$

Показатели	Сроки	Больные с бронхиальной астмой средней степени тяжести n=86	
		1-я группа n=43	2-я группа n=43
ОФВ ₁ , %	1-3 день	61,2±14,6	62,4±13,6
	11-13 день	68,4±8,3*	64,5±9,3
	3 месяца	78,6±9,4*	68,4±10,3
	p	p<0,05	p>0,1
ПСВ, %	1-3 день	61,2±10,2	62,1±9,8
	11-13 день	69,5±7,8*	65,4±8,1
	3 месяца	79,8±9,2*	70,4±11,2
	P	p<0,05	p>0,1
Среднее число симптомов за сутки	1-3 день	3,1±1,4	3,2±1,3
	11-13 день	2,0±1,1*	2,8±0,7
	3 месяца	0,5±0,2*	1,5±0,8
	P	p<0,05	p<0,05
Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» за сутки	1-3 день	3,8±1,1	4,0±1,2
	11-13 день	2,5±0,8*	3,2±0,9
	3 месяца	1,2±0,2*	3,0±0,8
	p	p<0,05	p>0,1

Примечание: p — достоверный критерий Стьюдента между показателями в каждой группе на 1-3 день и через 3 месяца

* — достоверный критерий в разных группах в различные сроки ($p < 0,05$).

Таблица 2. Переносимость препарата у пациентов, страдающих БА в результате лечения

Признаки	Больные с бронхиальной астмой средней степени тяжести n=86	
	1-я группа n=43	2-я группа n=43
Переносимость, баллы	2,9±0,5*	2,0±0,5
Побочные эффекты, баллы	1,1±0,01*	2,2±0,1
Удобство применения, баллы	3,0±0,08*	1,2±0,1

Примечание: * — достоверный критерий между показателями в различных группах ($p < 0,05$)

По данным АСТ через 3 месяца наблюдения у больных БА 1-й группы уровень полного контроля над заболеванием удалось достичь у 28 (65,11%) пациентов, частичного — у 11 (25,58%), не удалось достичь контроля у 4 (9,3%) больных. Во второй группе полного контроля над заболеванием удалось достичь у 19 (44,19%), частичного — у 16 (37,21%), не удалось достичь контроля у 8 (18,60%) больных (табл.3).

Через 3 месяца у пациентов 1-й и 2-й группы на фоне лечения отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов БА по шкале ВАШ: одышка, чувство удушья, чувство заложенности в груди, кашель, вязкая мокрота (табл.4).

Таблица 3. Динамика показателей контроля над БА

Показатель	1-я группа n=43		2-я группа n=43	
	исходно	Через 3 месяца	исходно	Через 3 месяца
Неконтролируемая БА, n (%)	43(100%)	4(9,3%)	43(100%)	8(18,60%)
Частично контролируемая БА, n (%)	-	11(25,58%)	-	16(37,21%)
Контролируемая БА, n (%)	-	28(65,11%)	-	19(44,19%)

Таблица 4. Динамика выраженности клинических симптомов БА в исследуемых группах по шкале ВАШ (баллы $M \pm m$)

Показатели	Сроки	Больные с бронхиальной астмой средней степени тяжести n=86	
		1-я группа n=43	2-я группа n=43
Одышка	1-3 день	3,8±1,2	3,7±1,1
	11-13 день	2,1±0,9*	2,9±1,1
	3 месяца	0,9±0,1*	1,5±0,5
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Чувство удушья	1-3 день	3,9±1,6	3,8±1,5
	11-13 день	2,2±0,8*	2,8±0,9
	3 месяца	1,2±0,2*	1,9±0,8
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Чувство заложенности в груди	1-3 день	3,8±1,9	3,7±1,7
	11-13 день	2,8±1,1*	3,1±1,2
	3 месяца	1,7±0,9*	2,4±1,1
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Кашель	1-3 день	3,9±1,3	3,9±1,2
	11-13 день	2,1±0,9*	2,6±0,8
	3 месяца	1,1±0,3*	1,9±0,4
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Вязкая мокрота	1-3 день	3,6±1,4	3,5±1,3
	11-13 день	1,9±0,2*	2,1±0,3
	3 месяца	0,5±0,1*	1,4±0,2
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$

Примечание: * — достоверный критерий между показателями в различных группах ($\rho < 0,05$)
 ρ — достоверный критерий Стьюдента между показателями в каждой группе на 1-3 день и через 3 месяца

Заключение

В результате данного исследования показано, что при включении в лечение пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести смешанной формы комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов на фоне улучшения функциональных признаков. Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» в первой группе снизилась в 2 раза. По данным АСТ-теста на фоне приема Фостера (беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в фиксированной комби-

нации) удалось достичь полного контроля у 65,11% пациентов исследуемой группы и переносимость данного препарата в 1,45 раза лучше. Таким образом, фиксированная комбинация является более эффективной, чем свободная комбинация.

A

Список литературы:

1. Реддел Х.К., Тейлор Д.Р., Бейтман Э.В., и др. от имени Рабочей группы Американского торакального общества (АТО) Европейского респираторного общества (ЕРО) по контролю над бронхиальной астмой и её обострениями. Лечение бронхиальной астмы и её обострений: стандартизованные конечные показатели для клинических исследований по астме и клинической практики. Официальный документ АТО/ЕРО. Часть 1. Пульмонология. 2011; (1): 19-40.
2. Ревякина В.А. Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмы. Практическая пульмонология. 2014; (1): 83-88.
3. Авдеев С.Н. Основы ингаляционной терапии. Дозированные аэрозольные ингаляторы. Астма и аллергия. 2013; (4): 2-7.
4. Авдеев С.Н., Григорьева Е.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты в России Качественная клиническая практика. 2011; (3): 2-7.
5. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С. Возможности применения экстра мелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона и формотерола в едином ингаляторе в качестве поддерживающей и симптоматической терапии. Практическая пульмонология. 2015; (1): 88-92.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014; (2): 5-11.
7. Будневский А.В., Кожевникова С.А., Бурлачук В.Т., и др. Роль индивидуальных программ обучения в достижении контроля над бронхиальной астмой. Пульмонология. 2013; (1): 54-58.
8. Bousquet J, Jeffery P.K., Busse W.W. et. al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161(5): 1720-1745.
9. Barner P.J. Scientific rationale for using single inhaled for asthma control. Eur. Respir. J. 2007; (2): 34-38.
10. Braman S. The global burden of asthma. Chest 2006; (130): 4-12.
11. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet-L.P. et. al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. EUR. Respir. J. 2008; (32): 545-554.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention? Global Initiative for Asthma (GINA). Update 2014 http: www.ginasthma.org.
13. CochraneMG et. al. Chest. 2000; 117 (2): 542.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.