

На правах рукописи

Лепухова Оксана Алексеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
КОМБИНИРОВАННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ В
ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

14.01.25- пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: **Никитин Анатолий Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Малявин Андрей Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета
Лещенко Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 11 июня 2019 года в 10:00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Министерства России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.А. Звягин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Бронхиальная астма (БА) по – прежнему является насущной проблемой. Стоимость лечения БА в Европе составляет 17,7 млрд. евро в год. Согласно эпидемиологическим исследованиям в мире болеют БА около 300 млн. человек (Чучалин А.Г., 1985, Белевский А.С., 2000). В 2010 году в мире выявлено более чем 345 000 случаев смерти пациентов, страдающих БА. Более 8,9 млн. пациентов БА обращаются к врачам и 479300 человек ежегодно госпитализируют в связи с обострением БА (Авдеев С.Н., 2011, Белевский А. С., 2013, Чучалин А.Г., 2014, Малявин А.Г., 2018). В мире с 1990 по 2010 гг. смертность БА снизилась среди мужчин с 25 до 13, а среди женщин – с 17 до 9 пациентов на 100 тыс. человек в год, вследствие применения в клинической практике ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) (Девликамова Т.А., 2006, Емельянов А.В., 2015). В нашей стране от астмы ежегодно умирают до 3,6 тыс. человек, невзирая на современные методы диагностики и эффективные методы лечения (Абросимов В.Н., 2014, Титова О.Н., 2016, Лещенко И.В., 2015).

Максимальным неспецифическим противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероиды. Они многие годы с успехом используются в лечении больных БА. В данный момент несколько соединений ИГКС нашли применение для лечения БА: беклометазон дипропионат (БДП), будесонид, флутиказон пропионат, флунисолид, триамцинолона ацетонид. Учитывая современные рекомендации по лечению БА (GINA 2016) в основной терапии применяется длительнодействующий β -2-агонист (ДДБА) (Трофимов В.И., 2015, Малявин А.Г., 2016, Авдеев С.Н., 2013). Известны два препарата ДДБА – формотерол фумарат и сальметерол ксинафоат с различным механизмом действия на уровне тканей. Сальметерол β -2-агонист короткого действия проникая в клеточную мембрану, диффундирует через этот слой к рецептору, тем самым обеспечивает длительное действие препарата (12ч), однако эффект наступает медленнее (20-30 мин) (Золоедов В.И., 2000, Есауленко И.Э., 2011, Будневский А.В., 2010). Формотерол, имея уникальную липофильность, работает как быстрый агент, т.е. немедленно (1-

3 мин), но в то же время не теряет продолжительности действия (12ч). Он демонстрирует свойства полного агониста β -2 адренорецепторов, т.е. вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов (более 80%) (Ненашева Н.М., Княжеская Н.П., 2016).

Синергизм лекарственных средств лежит в концепции комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА. Создание препаратов, объединяющих ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе, с возможностью гибкого подбора доз является большим достижением ингаляционной терапии БА. Один ингалятор полностью обеспечивает потребность комбинированной базисной терапии, упрощает терапевтический режим и улучшает сотрудничество пациента (Чучалин А.Г. и соавт., 2014, Айсанов З.Р., 2016, Провоторов В.М., 2007).

Степень разработанности темы исследования. Выбор адекватной ингаляционной глюкокортикостероидной терапии имеет огромное значение в снижении частоты обострений, осложнений у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести. Рядом клинических исследований изучено применение различных ИГКС в свободной и фиксированной комбинации. Однако, вопросы наиболее эффективного влияния свободной и фиксированной комбинации ИГКС на величину прогрессирующего снижения ОФВ₁ у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести после достижения контроля в ближайшем и отдалённом периодах, а вместе с этим и на качество жизни больных изучены недостаточно и требуют дальнейшей разработки.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных БА средней степени тяжести путём подбора оптимальной схемы применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов.

Задачи исследования.

1. Провести сравнительную характеристику клинико-функциональной эффективности свободной и фиксированной комбинации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии (будесонид / формотерол и беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

2. Оценить безопасность применения различных комбинированных ингаляционных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести путем изучения переносимости, наличия побочных эффектов и удобства применения.

3. Проанализировать критические ошибки проведения ингаляций свободной и фиксированной комбинации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии (будесонид / формотерол и беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

4. Определить влияние применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов на контроль заболевания с помощью АСТ-теста.

5. Изучить динамику ОФВ₁ и величину прогрессирующего снижения ОФВ₁ у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести после достижения контроля в отдалённом периоде на фоне постоянного лечения комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами, рассчитать фармакоэкономическую эффективность и определить степень приверженности пациентов при применении различных схем лечения.

Научная новизна работы.

Показана высокая клиническая и противовоспалительная эффективность комбинированного ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) на основании сравнительной оценки клинических, биохимических показателей, данных ФВД в группах больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Оценена и доказана безопасность дозирования комбинированного ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Показано, что правильность ингаляционного маневра и уменьшение критических ошибок ингаляций влияет на достижение полного контроля над заболеванием и при длительном применении способствует сохранению комплаенса у пациентов БА.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании сравнительного анализа установлено, что применение комбинированного

ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) позволяет контролировать и поддерживать в отдалённом периоде на оптимальном уровне основные клинико-функциональные, биохимические параметры воспаления у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Показано, что долгосрочная терапия комбинированным ингаляционным препаратом фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) благоприятно влияет на течение бронхиальной астмы и исходы в отдалённом периоде и является фармакоэкономически выгодной.

Доказана хорошая переносимость, удобство применения, более низкое количество побочных эффектов при применении комбинированного ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Методология и методы исследования. Исследование было открытым, проспективным. Всем пациентам проводилось комплексное стандартное обследование. Оно включало в себя обследование с оценкой клинического состояния, сбора анамнеза и данных общего осмотра пациентов, лабораторно - функциональное с определением основных показателей клинического и биохимического анализов крови, функции внешнего дыхания и пиковой скорости выдоха на момент госпитализации, при выписке, через 3 и 6 месяцев. Оценка контроля течения бронхиальной астмы проводилась в исследуемые сроки в стационаре и в отдаленном периоде с помощью АСТ-теста. Была рассчитана фармакоэкономическая эффективность при применении свободной и фиксированной комбинации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии (формотерол / будесонид и беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, оценена переносимость препаратов, наличие критических ошибок при использовании ингалятора, удобство их применения и потребность препаратов в сутки.

Программа обследования и лечения строилась с учетом Федеральных рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016г.) и рекомендаций GINA (2016 г.).

Основные положения, выносимые на защиту.

1.Терапия комбинированным ингаляционным препаратом фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести способствует улучшению клинико-функциональных показателей заболевания.

2.Терапия фиксированной комбинацией является безопасной, способствующей достижению контроля (по результатам АСТ-теста) в более ранние сроки и сохранению его длительное время в отдаленном периоде.

3.Доказанная клиническая эффективность, хорошая переносимость, незначительное количество побочных эффектов, наименьшее количество критических ошибок при использовании ингалятора, высокая степень удобства применения и фармакоэкономическая эффективность, определяют перспективность применения фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) в терапии бронхиальной астмы.

Степень достоверности результатов.

Уровень достоверности результатов диссертационного исследования определяется достаточным количеством наблюдений (130 больных), применением адекватных методов исследования, соответствующих поставленным в работе целям и задачам. Положения научной новизны, рекомендации и выводы по результатам работы зафиксированы в таблицах и рисунках, а также подкреплены убедительными фактическими данными. Полученные результаты наглядно интерпретированы с применением современных методов обработки информации и статистического анализа.

Личный вклад автора. Вклад состоит в составлении плана диссертационной работы, патентного поиска, детального изучения отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автор лично участвовал в обследовании и лечении пациентов, проведении сбора анамнеза, анализа данных, полученных при клинико-

инструментальном исследовании, разработке и заполнении формализованных карт, осуществлял динамическое наблюдение, выполнял статистическую обработку и анализ результатов исследования, на основе чего сформулированы выводы и практические результаты и определены основные положения диссертации.

Апробация работы.

Основные положения диссертации представлены на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, инструментальных методов диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, а также на XXIV, XXVI, XXVII, XXVIII Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в терапевтическое отделение БУЗ ВО «Семилукская РБ им. А.В. Гончарова» и пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБ №20».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ при Минобрнауки России, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, в том числе 30 рисунков и 22 таблицы. Состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов, методов исследования и лечения, собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, и также библиографического указателя. Указатель литературы содержит 151 отечественных и 109 зарубежных источников.

ОСНОВНЫЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 130 больных (72 женщины и 58 мужчин) с неконтролируемой бронхиальной астмой смешанной формы средней степени тяжести в возрасте от 30 до 75 лет, находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20 в 2012-2014

гг. Диагноз неконтролируемой бронхиальной астмы смешанной формы (СФБА) устанавливали согласно Федеральным рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016г.) и рекомендациям GINA 2014 года.

Критерии включения в исследуемые группы: стационарные больные обоих полов с установленным диагнозом неконтролируемой бронхиальной астмы, средней степени тяжести в течение ≥ 3 лет, наличие информированного согласия пациента и разрешение этического комитета, у женщин репродуктивного возраста наличие отрицательного результата анализа мочи на беременность.

Критерии исключения: терапия системными кортикостероидами в течение 6 месяцев 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, обострения хронических заболеваний, отказ больного от динамического наблюдения.

Все больные были распределены на 3 группы и до включения в исследование получали монотерапию ИГКС в низкой дозе. Первую группу составили 50 больных, которые в комплексной стандартной медикаментозной терапии (МТ) получали свободную комбинацию формотерол / будесонид. Вторую группу в том же количестве, составили больные, получающие фиксированную комбинацию беклометазон / формотерол. Третью группу – контрольную, составили 30 больных, которые получали стандартную МТ, в состав которой не входили комбинированные ингаляционные препараты. Кроме того, была сформирована группа здоровых лиц (20 человек) из числа студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и добровольцев из сотрудников больницы для определения референтных значений. Средний возраст здоровых лиц составил $21,5 \pm 2,3$ года. При подборе больных учитывалась длительность заболевания, пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, результаты предшествующего лечения. Группы больных были однородны по всем признакам. У всех больных подробно

проводился сбор анамнеза и велся тщательный контроль над клиническими проявлениями болезни (учитывались субъективные и объективные показатели). В исследовании использовались общепринятые клинические, лабораторные, функциональные, рентгенологические методы обследования. По показаниям пациенты обследовались специалистами с выполнением соответствующих лабораторных и инструментальных методов исследования. У всех больных в группах для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости проводилось определение функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием прибора «Спиросифт» и компьютерного диагностического комплекса для обработки спирограмм «RDS-Pneumover. 4.5».

С целью определения обратимости бронхиальной обструкции, проводились бронходилатационные пробы с ингаляцией β_2 -агониста короткого действия – фенотерола гидробромида и м-холинолитического препарата ипратропиума бромида. Рассчитывались изменения абсолютных значений показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха и относились в процентах к исходной величине ($\Delta\text{ОФВ}_1$, %):

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ после бронхолитика} - \text{ОФВ}_1 \text{ до бронхолитика}}{\text{ОФВ}_1 \text{ до бронхолитика}} \times 100\%$$

Математическая и статистическая обработка данных осуществлялась на ПЭВМ IntelCore 2 Duo. Использовался стандартный пакет программ «SPSSforWindows» (WINDOWS), “Statistikaver. 10.0” с использованием параметрических и непараметрических методов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное клинико-функциональное обследование больных проводилось на 1-3, 12-13 день, через 3, 6 и 12 месяцев. Все пациенты обследованы в приступный период заболевания, о чем свидетельствовало наличие клинических и лабораторных признаков обострения. Состояние всех обследуемых больных при поступлении было средней тяжести. Среднее число симптомов за сутки в группах до лечения составило 3,96 (3,64; 4,3), 3,7 (3,4; 3,9), 3,9 (3,5; 4,3) соответственно в группах больных.

Оценка выраженности основных клинических признаков (приступы удушья, одышка, кашель, вязкая мокрота) проводилась с использованием шкалы ВАШ. Результаты исследования показателей ФВД до лечения соответствовали средней степени тяжести бронхиальной астмы.

Наблюдаемые группы больных не различались по тяжести бронхиальной астмы и объёму терапии. Медикаментозное лечение, проводимое во всех исследуемых группах, включало: бронхолитики из группы β_2 - агонистов короткого действия, β_2 - агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды, глюкокортикостероиды системного действия коротким курсом, пролонгированные теофиллины.

Больные первой группы получали формотерол и будесонид в свободной комбинации: набор капсул с порошком для ингаляций с устройством для ингаляций (аэролайзер) по 400/24 мкг 2 раза в день.

Больные второй группы получали беклометазон дипропионат и формотерол в фиксированной комбинации, аэрозоль для ингаляций, дозированный по 200/12 мкг 2 раза в день.

Фармакотерапия не менялась в течение активного периода исследования, в дальнейшем объём базисного лечения корректировался в соответствии с уровнем контроля бронхиальной астмы.

В начале исследования всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства. После этого каждый пациент показывал правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце. В качестве критериев качества ингаляции использовались критические ошибки, допускаемые при использовании ингаляторов, а именно: удалять защитный колпачок; вставлять капсулу; прокалывать капсулу; держать ингалятор вертикально доньшком вверх; производить полный выдох перед активацией ингалятора; размещать загубник между губами; выполнять активацию ингалятора, сделав максимально глубокий вдох; задерживать дыхание на 10 сек. на высоте вдоха (табл.1).

Таблица 1

Критические ошибки, допускаемые пациентами при использовании ингаляторов

Правила ингаляции	Ошибки, % (от числа всех пациентов)	
	формотерол/ беклометазон	формотерол/ будесонид
Удалить защитный колпачок*	0	0
Вставить капсулу*	НП	8
Проколоть капсулу*	НП	3
Держать ингалятор вертикально доньшком вверх	6	8
Произвести полный выдох перед активацией ингалятора (не в ингалятор)*	25	31
Поместить загубник между губами	4	6
Выполнить активацию ингалятора, сделав максимально глубокий вдох*	5	6
Задержать дыхание на 10 сек. на высоте вдоха*	4	5

Примечание * - критические ошибки; НП – не применимо

Во время исследования по 4-х бальной шкале оценивались такие характеристики как: переносимость препарата, наличие побочных эффектов, удобство применения исследуемых препаратов и наличие критических ошибок (табл.2).

Таблица 2

**Сравнительная динамика переносимости изучаемых препаратов
в исследуемых группах больных через 6 и 12 месяцев**

Показатель (баллы %/сроки (мес.)/ р*		Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=50	Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=50	P
Переносимость	6мес.	1,2 (1,0;1,4)	0,5 (0,4;0,6)	P1<0,05
	12мес.	0,8 (0,7;0,9)	0,2 (0,0;0,3)	P2<0,05
	P*	1,0	0,018	
Побочные эффекты	6мес.	1,02 (0,93;1,81)	0,1 (0,0;0,2)	P1<0,05
	12мес.	1,0 (0,9;1,4)	0,2 (0,1;0,3)	P2<0,05
	P*	1,0	0,001	
Удобство применения	6мес.	1,2 (0,8;1,5)	0,1 (0,0;0,2)	P1<0,05
	12мес.	1,16 (1,05;1,11)	0,18 (0,08;0,3)	P2<0,05
	P*	0,237	0,05	
Наличие критических ошибок(%)	6 мес.	37	29	
	12 мес.	25	11	

Примечание: p1 – достоверность различий показателей через 6 мес. между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;
p2- достоверность различий показателей через 12 мес. между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;
p*- достоверность различий показателей в группах к 6 и 12 мес. наблюдения

Из всех изучаемых клинических показателей достоверные различия на 12-13 день исследования удалось получить по таким показателям, как кашель, удушье и одышка. Динамика по ВАШ в группе больных,

получавших беклометазон дипропионат и формотерол, составила для кашля 2,2 балла ($p=0,096$) и это было на 0,8 балла меньше, чем в группе больных, получавших формотерол и будесонид ($p=0,05$) и на 0,7 балла меньше, чем в группе контроля ($p=0,002$).

Динамика удушья и одышки также была достоверно выше в группе больных, получавших беклометазон дипропионат и формотерол и составила 1,2 балла ($p=0,003$) для удушья и 1,3 балла ($p=0,005$) для одышки(рис.1,2).

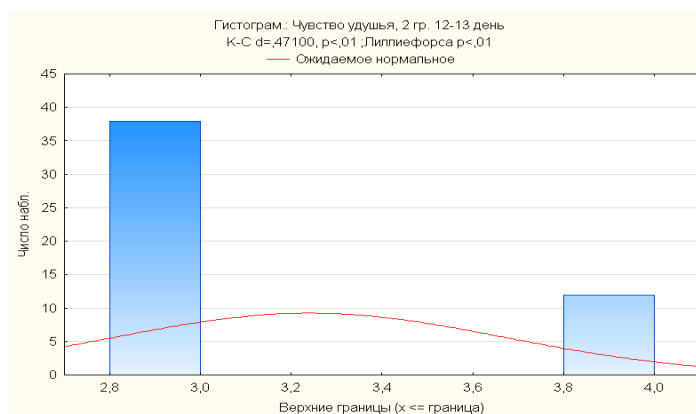


Рис. 1. Динамика чувства удушья на 12-13 день во второй группе

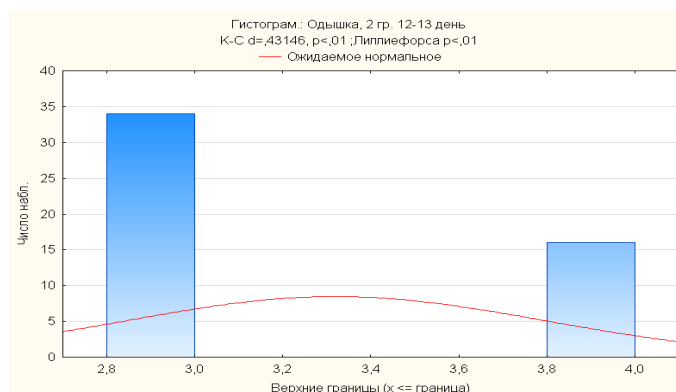


Рис. 2 Динамика одышки на 12-13 день во второй группе

Во всех группах больных при исследовании ФВД на 1-3 день регистрировались изменения бронхиальной проходимости, соответствующие средней степени тяжести бронхиальной астмы. Достоверных различий в параметрах ФВД у больных во всех группах наблюдения до лечения не было обнаружено ($p>0,1$). К 12-13 дню исследования статистически значимые различия отмечены в группе больных, принимающих фиксированную комбинацию глюкокортикоидов (беклометазон / формотерол) в динамике $ОФВ_1$ (прирост составила 8,1% к 12-13 дню ($p=0,0275$)) и это было достоверно

выше по сравнению с контрольной группой на 5,1% ($p=0,002$) и на 3,2% по сравнению с группой принимающих свободную комбинацию глюкокортикоидов (формотерол / будесонида) ($p=1,0$) (рис. 3). Динамика ПСВ во второй группе представлена на рисунке 4 ($p=0,088$).

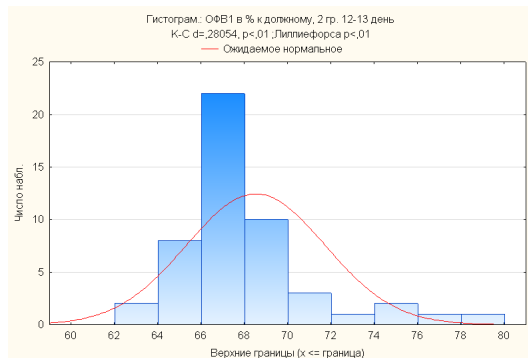


Рис. 3 Динамика ОФВ 1 на 12-13 день во второй группе

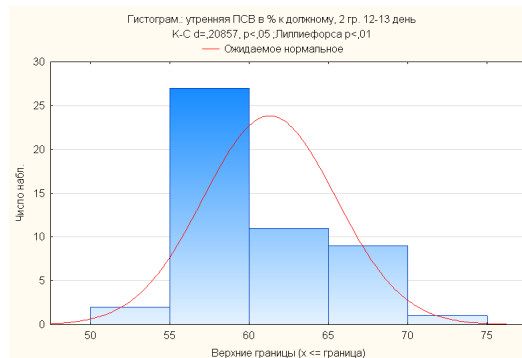


Рис.4 Динамика ПСВ на 12-13 день во второй группе

В группе больных, принимавших беклометазон / формотерол через 3 месяца наблюдения, уровень полного контроля над заболеванием удалось достичь у 66,0%, частичного – у 24,0%. К 12 месяцам наблюдения уровень полного контроля сохранился у 60% пациентов, а частичного остался на прежнем уровне. В группах сравнения, больных, принимавших формотерол / будесонид и в контрольной группе, полного контроля удалось достичь у 44,0% и 23,0% соответственно, частичного контроля – у 34,0% и 46,0%. Через 12 месяцев наблюдения стало больше больных, не достигших контроля заболевания – 14,0% и 16,7% больных соответственно и достигших частичного контроля – 38,0% и 63,3% больных. В группе больных, принимавших беклометазон / формотерол, не было больных, которые не достигли контроля заболевания, а в группе больных, принимавших формотерол и будесонид, не удалось достичь контроля у 8,0%, в группе контроля их было 13,0%

На момент поступления все обследуемые больные имели неконтролируемую бронхиальную астму, несмотря на проводимую постоянную терапию. Для численной оценки контроля БА мы использовали тест по контролю астмы (АСТ-тест), по результатам которого ни у одного пациента контроль, к моменту госпитализации достигнут, не был. Однако,

по данным самооценки, неполный контроль заболевания отметили у себя 23,1% больных, отсутствие контроля – 76,9% больных. О полном контроле заболевания в течение последних 4-х недель сообщили 0,7% больных.

Анализ среднего балла по результатам АСТ-теста показал его достоверную положительную динамику через 3 месяца во всех группах, более выраженную в группе больных, получавших фиксированную комбинацию – беклометазон дипропионат и формотерол на 7,7 балла ($p < 0,05$), по сравнению с другими группами, где увеличение было на 3,2 балла ($p < 0,05$) в 1-й группе и на 3,0 балла ($p < 0,05$) в контрольной группе.

Таблица 3

Динамика показателей контроля БА (по результатам АСТ-теста)

Показатель, n/%	Больные БА, n=130								
	Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=50			Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=50			Контрольная группа n=30		
	Исх.	3мес.	6мес.	Исх.	3мес.	6мес.	Исх.	3мес.	6мес.
Неконтролируемая БА	50/ 100	11/ 22,0	4/ 8,0	50/ 100	5/ 10,0	0/0	30/ 100	9/ 31,0	4/ 13,0
Частично контролируемая БА	0/0	17/ 34,0	16/ 32,0	0/0	12/ 24,0	10/ 20,0	0/0	14/ 46,0	18/ 60,0
Контролируемая БА	0/0	22/ 44,0	30/ 60,0	0/0	33/ 66,0	40/ 80,0	0/0	7/ 23,0	8/ 27,0

Максимальное увеличение среднего балла отмечено через 6 месяцев в группе 2, где был достигнут контроль (средний балл 21,5 ($p < 0,001$), и это было достоверно больше на 3,7 балла ($p=0,000$), чем в 1-й группе, где больные принимали формотерол и будесонид и контроль не был достигнут – 17,8 балла ($<0,001$) и на 9,2 балла ($p=0,004$) больше, чем в контрольной группе, где так же, не достигнут, контроль – 12,3 балла ($<0,05$). Через 12 месяцев во всех группах отмечено достоверное снижение среднего балла до 16,5 балла ($<0,05$), 19,8 балла ($p < 0,001$), 14,5 балла ($p < 0,05$) соответственно в группах (табл. 3).

Для изучения безопасности применения фиксированной и свободной комбинации 10 больным бронхиальной астмы из каждой группы был проведен тест стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) дважды - в момент начала исследования, в 1-3 день и через 6 месяцев постоянного приема фиксированной или свободной комбинации ингаляционных

глюкокортикостероидов с помощью «Синактен-депо», пролонгированного действия. В момент начала исследования, в 1-3 день, определяли базальный уровень кортизола, среднее значение которого составило $136,2 \pm 20,4$ нМоль/л, что было достоверно ниже по сравнению со средним значением кортизола в группе здоровых лиц – $376,8 \pm 38,7$ нМоль/л ($p=0,00234$).

В ходе проведения теста установлено, что базальный уровень кортизола в группе больных, принимавших формотерол и будесонид в свободной комбинации, составила $144,8 \pm 21,7$ нМоль/л, при этом у 2-х пациентов исходно уровень кортизола был снижен. В группе больных, принимавших фиксированную комбинацию, беклометазон дипропионат и формотерол, у всех больных уровень базальной секреции был в пределах допустимых значений, и в среднем составил $164,4 \pm 18,5$ нМоль/л. В группе контроля исходно уровень кортизола у 3-х больных был ниже допустимых значений, а в среднем составил $130,5 \pm 17,3$ нМоль/л.

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) после АКТГ-теста через 6 месяцев, отмечено в группе больных, постоянно принимавших свободную комбинацию (формотерол / будесонид) и в контрольной группе, где число больных, ответивших на стимуляцию, уменьшилось и составило 2 и 3 человека соответственно. При применении фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) – увеличилось до 7, подтверждая менее выраженное подавление ГГНС, являясь одним из параметров безопасности его применения (табл. 4)

Таблица 4

Число больных, ответивших на стимуляцию при проведении АКТГ-теста

Результат АКТГ-теста	Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=10		Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=10		Контрольная группа n=10	
	1-3 день	6 мес.	1-3 день	6 мес.	1-3 день	6 мес.
Ответили на стимуляцию	4	2	4	7	5	3

Сравнение полученных нами данных с результатами других исследований показало схожие результаты, хотя такие исследования являются единичными.

Для анализа проводимой терапии мы провели наблюдение за течением БА в исследуемых группах больных, контрольные осмотры проводились через 6 и 12 месяцев. Осуществляли контроль над динамикой жалоб, рассчитывалось среднее число симптомов в сутки и средняя потребность препарата «скорой помощи» в сутки, учитывались данные объективного осмотра, показатели ФВД, а также оценивались переносимость, удобство применения, наличие побочных эффектов при применении фиксированной или свободной комбинации ГКСТ.

Среднее число симптомов за сутки у больных, принимавших фиксированную комбинацию (беклометазон / формотерол) через 6 месяцев наблюдения составило 0,24 (0,1;0,36), что оказалось на 1,1 достоверно меньше по сравнению с больными, принимавшими свободную комбинацию (формотерол / будесонид) ($p_1=0,0023$) и на 3,06 по сравнению с контрольной группой ($p_2=0,001$). К 12 месяцу наблюдения на фоне долгосрочного приема фиксированной комбинации среднее число симптомов за сутки оказалось достоверно меньше на 0,96 и 3,14 и составило 0,16 (0,0;0,2) ($p_1=0,02$; $p_2=0,012$).

Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» через 6 месяцев была достоверно ниже в группе больных, принимавших беклометазон дипропионат и формотерол - 0,2(0,09;0,3) ($p=0,001$), а через 12 месяцев, достоверных различий в группах больных, принимавших формотерол и будесонид и беклометазон дипропионат и формотерол установить не удалось, но она была достоверно ниже по сравнению с контролем ($p=0,002$, $p=0,001$).

К 12 месяцу наблюдения отмечен достоверно значимый прирост ОФВ₁ в группе больных, получавших беклометазон дипропионат и формотерол – на 21,0% ($p=0,001$), ПСВ – на 19,7% ($p=0,05$) относительно исходных значений и они были более выражены, чем в группе больных, получавших формотерол и

будесонид, где прирост ОФВ₁ составил 8,7% (p=0,05) (рис. 5), а ПСВ – 14,5% (p=0,021).

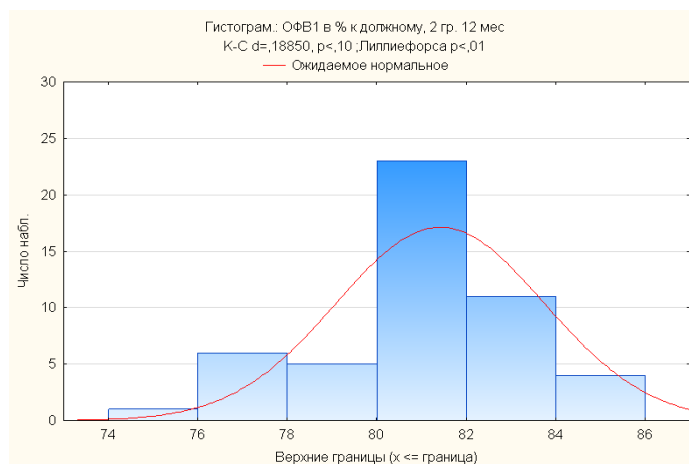


Рис. 5 Динамика ОФВ 1 за 12 мес. во второй группе

Результаты отдаленных наблюдений показали хорошую переносимость применяемых лекарственных препаратов к 6-12 месяцу лечения, достоверно более выраженную при применении фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) – по сравнению с применением свободной комбинации (формотерол / будесонид) (p1=0,05) и с группой контроля (p3=0,05), достоверно более низкое число побочных эффектов (осиплость голоса, тахикардия, кашель) (p1=0,05, p3=0,002) и значительное удобство применения одного ингалятора при использовании больными (беклометазон / формотерол) (p1=0,05, p3=0,002). Через 12 месяцев наблюдения в группе больных, принимавших (формотерол / беклометазон), процент допустивших критические ошибки при использовании ингалятора составил 11%, что на 14% меньше группы пациентов, принимавших комбинацию формотерол / будесонид (рис. 6).

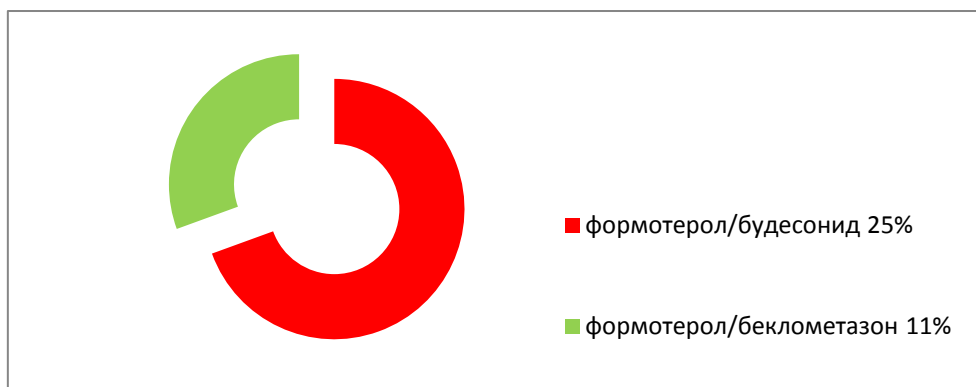


Рис. 6 Доля пациентов, допустивших, критические ошибки через 12 мес. наблюдения

Расчет фармакоэкономической эффективности показал, что использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах, т.е. является наиболее экономически выгоднее, чем применение (формотерола / будесонида) в свободной комбинации. Коэффициент «затрат - эффективность» по показателям функции внешнего дыхания с учетом стоимости терапии составил в первой группе 85586,2 рублей, а во второй группе 55966,6 рублей. Таким образом, фармакоэкономическая эффективность составила 29618,6 рублей. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с рядом экспериментальных и клинических исследований, проведенных ранее. Они доказывают, что на фоне улучшения комплаенса, применение фиксированной комбинации (беклометазона / формотерол) в виде дозированного аэрозольного ингалятора с использованием технологии «Модулит», обеспечивает высокий уровень легочной депозиции и равномерное распределение препарата в легких. Пациентам, правильно использующим ингалятор, и не совершавшим критических ошибок, позволяет длительно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая уменьшает признаки воспаления в дыхательных путях (способствует нормализации клинических и лабораторных показателей, показателей ФВД) и улучшает контроль заболевания.

Проведенное исследование нельзя считать исчерпывающим. Дальнейшего изучения требуют вопросы обеспечения более легкой для больных бронхиальной астмой технологии доставки комбинации ИГКС/ β 2-агониста. Интересно было бы изучить возможности разного дозирования комбинации ИГКС / β 2-агониста у больных бронхиальной астмой тяжелого течения в зависимости от сроков достижения контроля. И в этой связи, обратить внимание на возможное трехкомпонентное сочетание лекарственных препаратов в одном ингаляторе с целью снижения глюкокортикоидной нагрузки, снижении частоты использования ингаляторов, что будет уменьшать возможные осложнения от лечения.

ВЫВОДЫ

1. Противовоспалительный эффект применения фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и β 2-агониста (формотерол / беклометазон) достоверно превышает эффективность свободной комбинации (формотерол / будесонид), что выражается в нормализации показателей ФВД (прирост к 12 месяцу наблюдения ОФВ1 составил 21,0% ($p=0,001$), ПСВ – 19,7% ($p=0,05$) на фоне улучшения клинических признаков обострения заболевания (уменьшение интенсивности по ВАШ кашля – на 4,6 балла, одышки – на 4,3 балла, удушья – на 4,3 балла), уменьшения среднего числа симптомов за сутки до 0,16 ($p=0,005$) и средней потребности в препаратах скорой помощи - 0,2 ($p=0,001$).

2. Долгострочный прием ИГКС в фиксированной комбинации с использованием технологии «Модулит» в течение 12 месяцев позволил достичь полного контроля у 60% больных бронхиальной астмой на фоне приема более низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов.

3. Правильное использование ингалятора и наименьший процент критических ошибок (11%) зафиксирован у пациентов, принимающих фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов, что благоприятствует эффективному лечению, снижению обострений и значительному улучшению течения заболевания.

4. Назначение комбинированного ингаляционного препарата в фиксированной комбинации глюкокортикостероида и β 2-агониста в рекомендуемых дозах (200-400/12-24мкг/сутки в зависимости от уровня контроля БА) безопасно и не вызывает снижения базального уровня кортизола крови.

5. Удобство применения комбинированного ингаляционного препарата в фиксированной комбинации, практически отсутствие побочных эффектов, с учётом фармакоэкономической эффективности (29618,6 тыс. руб.) способствует повышению приверженности пациентов к лечению бронхиальной астмы средней степени тяжести.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В базисную терапию больных бронхиальной астмой средней степени тяжести рекомендуется включать комбинированный ингаляционный препарат с фиксированной комбинацией глюкокортикостероида и β 2-агониста (беклометазон / формотерол) в рекомендуемых дозах (200-400/12-24 мкг/сутки в зависимости от уровня контроля БА), в режиме одного ингалятора, используя двукратный режим дозирования.

2. Для повышения комплаенса больным бронхиальной астмой с трудностями использования двух и более ингаляторов для снижения возможных побочных эффектов их частого использования и обеспечения необходимого дозирования глюкокортикостероидов, рекомендуется использовать фиксированную комбинацию глюкокортикостероида и β 2-агониста (формотерол / беклометазон) с использованием технологии «Модулит».

Список публикаций по теме диссертации

1. Лепухова О.А. Дифференцированный подход к назначению комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы / О.А. Лепухова // Инновационные технологии медицинской реабилитации в клинике и санаторно-курортной практике. - Воронеж. - 2012. - С.262-263.

2. Лепухова О.А. Сравнительная эффективность комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы / О.А. Лепухова // Физиотерапия и курортология: проблемы, решения, перспективы. – Воронеж. - 2012. - С.168-172.

3. Никитин А.В. Сравнительная эффективность ингаляционной глюкокортикостероидной терапии у больных бронхиальной астмой пожилого возраста [Электронный ресурс] / А.В. Никитин, Е.П. Карпухина, О.А. Лепухова // Вестник новых медицинских технологий. - 2013 - №1. - С.84. - URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4363.pdf>.

4.Никитин А.В. Эффективность комбинированной ингаляционной терапии в лечении бронхиальной астмы / А.В. Никитин, Л.В. Васильева, О.А. Лепухова // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. - Москва. - 2014. - С.70.

5.Лепухова О.А. Эффективность применения в терапии бронхиальной астмы комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов [Электронный ресурс] / О.А. Лепухова // Вестник новых медицинских технологий. - 2014 - № 1. - С. 81. - URL :<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4879.pdf>.

6.Лепухова О.А. Комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды в комплексном лечении бронхиальной астмы / О.А. Лепухова // Врач-аспирант. - 2014. - Т.65. - № 4. - С.16-20.

7.Никитин А.В. Переносимость и побочные эффекты комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы / А.В. Никитин, О.А. Лепухова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2015. - Т.14. - №1. - С.36-39.

8.Лепухова О.А. Дифференцированный подход к назначению комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов в лечении бронхиальной астмы / О.А. Лепухова, А.В. Никитин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - Москва. - 2015. - Т.14. - №S1. - С.33-34.

9.Никитин А.В. Влияние ингаляционных препаратов формотерол/бекламетазон и формотерол/будесонид на показатели системного воспаления при бронхиальной астме / А.В. Никитин, О.А. Лепухова // Журнал научных статей «Здоровье и Образование в XXI веке». – 2016. - Т.18. - № 2. - С.164-169.

10.Никитин А.В. Сравнительная эффективность ингаляционных препаратов формотерол/бекламетазон и формотерол/будесонид при бронхиальной астме / А.В. Никитин, О.А. Лепухова, Л.В. Васильева,

Е.П. Карпухина // Архив внутренней медицины. - 2016. - Т.6. - №1(27). - С.45-48.

11.Никитин А.В. Фармакоэкономический анализ применения различных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме / А.В. Никитин, Л.В. Васильева, О.А. Лепухова // XXVI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. - Москва. - 2016. - С.36-37.

12.Никитин А.В. Эффективность комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов в лечении бронхиальной астмы / А.В. Никитин, Л.В. Васильева, О.А. Лепухова // XXVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. - Москва. - 2017. - С.24

13.Никитин А.В. Дифференцированный подход к назначению комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов в лечении бронхиальной астмы / А.В. Никитин, Л.В. Васильева, О.А. Лепухова // XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. - Москва. - 2018. - С.70.

14.Патент на изобретение № 2609992, Российская Федерация. Способ улучшения отхождения мокроты. / Л.А. Титова, А.В. Никитин, В.А. Никитин, Л.В. Васильева, А.В. Попов, О.А. Лепухова; Воронеж. гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко. - № 2016103397; заявл. 02.02.2016; опубл. Бюл. № 4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

АСК – ацетилсалициловая кислота

НПВП – противовоспалительные препараты

ФВД – функция внешнего дыхания

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ДДБА – длительнодействующий b-2 агонист

КДБА – короткодействующий b-2 агонист

ГФА – гидрофторалканы

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

БДП – беклометазон дипропионат

ПСВ – пиковая скорость выдоха
МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость лёгких
АЛП – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
ИМТ – индекс массы тела
ГКС – глюкокортикостероиды
ФК – функциональный класс
ХФУ – хлорфторуглерод
КД – короткого действия
СФБА – смешанная форма бронхиальной астмы
ЖЕЛ – жизненная емкость лёгких
ПОС – пиковая объемная скорость выдоха
МТ – медикаментозная терапия
ВАШ – визуально аналоговая шкала
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
Ig E – иммуноглобулин E
АКТГ – андренокортикотропный гормон
ГГНС – гипоталамогипофизарнонадпочечниковая система