

## ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА И САЛМЕТЕРОЛА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА

Жадова Т.А.<sup>1</sup>, Заикина М.В.<sup>2</sup>, Карпунина Н.С.<sup>2</sup>, Агафонов А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница» Минздрава России, Пермь, Россия, e-mail: pkkb.ru

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия, e-mail: rector@psma.ru

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. В Пермском крае число взрослых больных составляет 32475 человек, распространенность – 1,4%. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации флутиказона пропионата и салметерола в лечении бронхиальной астмы на госпитальном этапе. В исследование было включено 24 пациента (м–10, ж–14) в возрасте 25–65 лет (средний возраст  $43 \pm 4,2$ г.). Все получали препарат Тевакомб (флутиказона пропионат 250 мкг и салметерол 25 мкг), в зависимости от степени тяжести БА и уровня контроля дозировки составляли 500/50 мкг или 1000/100 мкг в сутки. Итоговая эффективность лечения на 15-е сутки определялась по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов БА. Выраженность субъективных ощущений БА, а также объективные симптомы достоверно уменьшались с 3-х суток терапии, положительная динамика прогрессировала к 10-м суткам и стабильно сохранялась к 15-му дню лечения. У 21 пациента (87,5%) к 15-му дню наблюдения были достигнуты удовлетворительные и хорошие результаты. Нежелательные явления у 4 больных (16,7%) исчезали после разъяснения правил ингалирования и не послужили поводом для отмены препарата. Вывод. Препарат Тевакомб характеризуется хорошим профилем безопасности и может быть использован для базисной терапии больных среднетяжелой и тяжелой БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, лечение, эффективность, безопасность.

## THE POSSIBILITY OF ACHIEVING CONTROL OF ASTHMA WHEN USING FIXED COMBINATION OF FLUTICASON PROPRIONATE AND SALMETEROL IN A SPECIALIZED HOSPITAL

Zhadova T.A.<sup>1</sup>, Zaikina M.V.<sup>2</sup>, Karpunina N.S.<sup>2</sup>, Agafonov A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm Regional Clinical Hospital, e-mail: pkkb.ru

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation, e-mail: rector@psma.ru

Bronchial asthma (AB) is one of the most common diseases in the world. There are 32475 adults with AB in Perm region, with 1,4% prevalence of the disease. The aim of the study was to show the safety and efficacy of their treatment with Tevacomb. The study included 24 patients (m–10, w–14) aged 25-65 years (mean age  $43 \pm 4,2$  y.). Depending on the severity of asthma and the level of control, the dosage of Tevacomb (fluticasone propionate 250 mcg and salmeterol 25 mcg) was 1000/100 500/50 mcg or  $\mu$ g per day. The final effectiveness of the treatment up to the 15th day was determined by the degree of reduction in subjective and objective asthma. The severity of subjective signs of AB, as well as objective symptoms had been significantly decreased since the 3rd day of therapy; and positive dynamics had been progressing to the 10th day and the flow was sustained to the 15th day of treatment. In 21 patients (87,5%) by the 15th day of observation we achieved satisfactory and good results. Adverse events in 4 patients (16.7%) had disappeared after clarification of the rules of inhaling with no reason for discontinuation of the drug. Conclusion. Tevacomb, a fixed drug combination, is characterized by good safety profile and can be used for the basic treatment of patients with moderate and severe asthma.

Keywords: bronchial asthma, control, treatment, efficacy, safety.

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных заболеваний в современном мире. Люди всех возрастов страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей [1]. В Пермском крае наблюдается ежегодный рост числа больных БА на 2,5 - 3 тысячи. В настоящее время число взрослых больных составляет 32475 человек,

распространенность – 1,4% (по обращаемости). По данным Регистра больных БА сохраняется тенденция последних лет к увеличению доли легкой БА. Тем не менее, 52,6% имеют средне - тяжелую и 7,5% - тяжелую БА, которые требуют назначения постоянной комбинированной противоастматической терапии. Несмотря на то, что в последние два десятилетия отмечен безусловный прогресс как в диагностике, так и в лечении БА, тем не менее, вопросы лечения этого заболевания остаются актуальными. Согласно рекомендациям исполнительного комитета «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA) основной задачей лечения БА является достижение и поддержание контроля заболевания [1]. Это означает, что у пациентов отсутствуют (или минимально выражены) симптомы болезни, нет ограничений в повседневной деятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, а частота обострений крайне низка.

Основой лечения пациентов среднетяжелой и тяжелой БА является комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и  $\beta$ 2-агонистами длительного действия (ДД) [1]. Возможность эффективного лечения БА с использованием комбинированной терапии ИГКС и  $\beta$ 2-агонистами ДД привела к внедрению в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и  $\beta$ 2-агонистов ДД в одном ингаляторе [2].

В реальной клинической практике наблюдаются неутешительные данные: у 57% получающих лечение, БА не поддается контролю. По данным K.R. Chapman et al., в США и Канаде полный контроль БА достигается только у 23% больных [3]. При этом не более чем у 5% пациентов в популяции удается поддерживать полный контроль БА [3,4].

Неудачи в клинической практике в отношении достижения и сохранения контроля БА могут быть обусловлены множеством факторов, однако по-прежнему ведущей причиной неконтролируемой БА и развития обострений является отсутствие, неадекватность и/или нерегулярность применения базисной терапии. Так, выявлено, что примерно 50% пациентов с БА при длительной терапии не выполняют рекомендации врача по лечению [5].

Цель настоящего исследования – показать, что терапия фиксированной комбинацией ИГКС (флутиказона пропионат 250мкг) и  $\beta$ 2-агониста ДД (салметерол 25мкг) в одном ингаляторе (Тевакомб, CIPLA Ltd, Индия) эффективна и безопасна при применении у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА, нуждающихся в комбинированной терапии ИГКС и  $\beta$ 2-агонистами ДД.

#### **Материалы и методы**

Исследование проводилось в период с сентября 2013г. по июнь 2014г. на базе аллергологического отделения ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермской краевой

клинической больницы» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь). В исследование было включено 24 пациента (м – 10, ж – 14) в возрасте 25 – 65 лет (средний возраст составил  $43 \pm 4,2$  года). Целью госпитализации были купирование обострения БА и коррекция базисной терапии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Бронхиальную астму диагностировали согласно Международной Классификации Болезней X пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной Организацией Здравоохранения, Женева, 1992 г.; а также с использованием рекомендаций GINA (под ред. А.С. Белевского, пересмотр 2011г.). С целью выявления нарушений бронхиальной проходимости и определения их степени все больные проходили исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием спироанализаторов Fukuda Sanguo и Flow Screen с построением графика “петля поток-объем” и дальнейшим расчетом основных объемных и скоростных показателей. Бронхолитическая проба проводилась по стандартному протоколу с 400 мкг сальбутамола. Также у всех пациентов использовали определение пиковой скорости выдоха (ПСВ) при помощи пикфлоуметра. Показатели у исследуемых сравнивались с нормальными величинами в зависимости от роста, массы тела, расы, пола и возраста. В последующем с целью мониторинга БА было рекомендовано применение пикфлоуметров ежедневно дважды в сутки в одно и то же время, фиксируя наилучшие и наихудшие результаты, а также обращая внимание на суточный разброс значений ПСВ.

Критерием включения в исследование явилось отсутствие контроля среднетяжелой и тяжелой БА при использовании монотерапии беклометазоном в дозировке 1000 мкг в сутки, а также впервые диагностированная БА среднетяжелого течения. С целью получения более достоверных результатов в исследование не включались пациенты, сопутствующие или фоновые заболевания которых могли бы повлиять на интерпретацию результатов. Так, критерием исключения явилось наличие у больных сахарного диабета, злокачественных новообразований, острых инфекционных заболеваний в момент исследования или перенесенных за 2 недели до исследования, беременность.

Исследование было открытым, клиническим, описательным, проспективным, продольным. Пациентам назначался препарат Тевакомб, представляющий собой фиксированную комбинацию ИГКС (Флутиказона пропионат) в дозировке 250 мкг и  $\beta$ 2-агонист ДД (Салметерол) 25 мкг. В зависимости от степени тяжести БА и уровня контроля дозировки составляли 500/50 мкг или 1000/100 мкг в сутки. Ингалирование дозы препарата производилось через спейсер. У каждого пациента была проверена техника ингалирования и в начале исследования полностью соответствовала должной. Одновременно проводилось

образование в Астма – школе (5 уроков). На всем протяжении исследования разрешалось применение  $\beta$ 2-агонистов короткого действия по требованию.

Клиническую эффективность лечения оценивали на основании динамики выраженности основных субъективных клинических симптомов (дневные и ночные симптомы, кашель, ограничение физической активности) по 10 – балльной визуально – аналоговой шкале: за 0 баллов принимали отсутствие данного симптома, за 10 баллов – его максимальное проявление. Объективные симптомы (оценка частоты дыхательных движений за 1 минуту, аускультативная картина) оценивали при ежедневном осмотре, а также при ИФВД (с оценкой основных спирометрических показателей) по 3 - балльной системе: за 0 баллов принимали максимальное приближение оцениваемых критериев к норме, за 3 балла – их максимальную выраженность (для количественных признаков) или характерность (для качественных признаков) при БА. Итоговая эффективность лечения на 15-е сутки определялась по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов БА.

Выделяли следующие параметры оценки:

1. Отсутствие эффекта: сохранение субъективных и объективных признаков БА на фоне лечения или незначительное улучшение не более чем на 30% исходного статуса.
2. Удовлетворительный результат: уменьшение субъективных и/или объективных признаков БА на 30-70% исходного статуса.
3. Хороший результат: существенное уменьшение или полное исчезновение субъективных и объективных симптомов БА на 70-100% исходного статуса.

### Результаты и их обсуждение

Основные клиничко-демографические характеристики обследованных представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Клиничко-демографическая характеристика обследованных больных

Показатель	БА средней тяжести	БА тяжелого течения
Пол (абс.,%)		
-мужчины	3 (12,5%)	7 (29,2%)
-женщины	5 (20,8%)	9 (37,5%)
Возраст, годы	35,3 $\pm$ 1,62	50,9 $\pm$ 3,41
Длительность БА, годы	5,6 $\pm$ 1,34	8,9 $\pm$ 3,16

Значительное число пациентов с тяжелой БА обосновывается спецификой работы краевой клинической больницы, так как большая часть поступающих являются жителями

отдаленных от краевого центра районов, где нет пульмонологов и аллергологов, больные не получают адекватное степени тяжести лечение. Эта категория больных заслуживает пристального внимания специалистов, так как они имеют слабый уровень знаний о своем заболевании, что снижает приверженность их к лечению. Следует отметить, что возраст играет большую роль в стремлении к достижению контроля БА. Значительную долю больных БА составляют лица трудоспособного возраста, у которых достижение контроля БА позволяет сохранить работу и дееспособность в обществе.

За время наблюдения 1 пациент выбыл из группы наблюдения на 8-ой день проводимого исследования в связи с клиникой развившегося ОРВИ. Тем не менее, на 3-и сутки наблюдения показатель ПСВ при проведении пикфлоуметрии составил 500 л/мин в сравнении с 350 л/мин при поступлении в стационар.

При анализе полученных данных исследуемые были поделены на 3 группы. В 1 группе – 17 человек (73,9%) были достигнуты хорошие результаты лечения. Значения ПСВ увеличивались на 3-и сутки на 50-100 л/мин, а к 10-му дню наблюдения на 200-250 л/мин в сравнении с первоначальными значениями. При этом на 5-е сутки ночные симптомы нивелировались полностью, а в течение дня потребность в средствах первой помощи составляла не более 1-3 раз. Обычная физическая нагрузка не доставляла дыхательного дискомфорта уже на 5-ый день наблюдения у 68%, а к 10-му дню – у 88% пациентов из 1 группы.

Ко 2-ой группе были отнесены 3 человека (13%), у которых на фоне лечения наблюдалась незначительная динамика или ее отсутствие. При анализе каждого случая были выявлены различные причины неэффективного лечения. При проверке техники ингалирования были выявлены дефекты ее выполнения. При обучении и верном использовании препарата были получены положительные результаты. Показатели ПСВ увеличивались аналогично таковым в 1 группе.

У 3 пациентов (13%), которые были отнесены к 3 группе, не удалось достичь должных результатов на фоне терапии Тевакомбом, что послужило причиной замены его на другой препарат.

Результаты терапии Тевакомбом в динамике отражены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты терапии больных, получающих Тевакомб, за все время госпитализации**

Параметр	0-й день	3-й день	10-й день	15-й день	р	
	А	В	С	Д		
Субъективная	7,8 ±2,06	4,8±1,24	3,2±1,02	2,0±1,96	0,043	0,004

оценка, балл					между А и В	между А и D
Объективная оценка, балл	2,38±0,37	1,43±0,27	1,06±0,14	1,01±0,09	0,037 между А и В	0,002 между А и D

Согласно полученным результатам, выраженность субъективных ощущений БА, а также объективные симптомы, представленные в баллах, достоверно уменьшались с 3-х суток терапии, положительная динамика клинических проявлений прогрессировала к 10-м суткам и стабильно сохранялась к 15-му дню лечения. У 21 из 24 пациентов к 15-му дню наблюдения были достигнуты удовлетворительные и хорошие результаты.

Нежелательные явления наблюдались у 4 больных (16,7%), проявлялись сухостью слизистых оболочек носовой и ротовой полостей, охриплостью голоса, редким сухим кашлем. Данные явления исчезли после подробного разъяснения пациентам правил ингалирования препарата: ингалировать только через спейсер, после приема препарата полоскать рот водой. Таким образом, они не послужили поводом для отмены препарата.

#### **Выводы:**

1. БА является важной медико-социальной проблемой, в лечении которой важное место занимают фиксированные комбинации, включающие в себя ИГКС и β2-агонисты ДД.
2. В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность препарата Тевакомб в достижении контроля БА.
3. Препарат Тевакомб характеризуется хорошим профилем безопасности и может быть использован для базисной терапии больных среднетяжелой и тяжелой БА.

#### **Список литературы**

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011г.). Под. ред. А.С. Белевского, М.: Российское респираторное общество, 2012, 108с.
2. Княжеская Н.П. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при применении комбинации флутиказона пропионата и салметерола // Атмосфера, Пульмонология и аллергология. – 2011. - № 2 (41). – С. 47-50.
3. Chapman K.R. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice / K.R. Chapman, L.P. Boulet, R.M. Rea, E. Franssen // Eur. Respir. J. – 2008. - Vol. 31, №2. – P. 320-325.

4. Walters R. Is asthma a sorted out disease? / R. Walters, K. Annunziata, G. Castillo // Results of a European survey. EAACI Congress. - 2009. - Abstract 167. - P. 78-79.
5. Федосенко С.В. Эффективность и безопасность препарата Тевакомб в лечении больных бронхиальной астмой с позиции доказательной медицины / С.В. Федосенко, Е.И. Шмелев // Атмосфера, Пульмонология и аллергология. – 2012. - №2 (45). – С. 1-4.

**Рецензенты:**

Корягина Н.А., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь;

Григориади Н.Е., д.м.н., заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ ПК «ПККБ», г.Пермь.