

КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: СВЯЗЬ МЕЖДУ ТЕКУЩИМ КОНТРОЛЕМ И БУДУЩИМ РИСКОМ

Контроль бронхиальной астмы (БА) включает текущий контроль и долговременные составляющие — «будущий риск». Текущий контроль представляет собой выраженность симптомов и функциональный статус больного в данный момент времени, а под долговременными компонентами контроля понимают риск обострений, нестабильность (повторяющиеся эпизоды утраты контроля), перманентное ухудшение легочной функции и нежелательные эффекты лечения.

При хронических заболеваниях важно, чтобы уровень текущего контроля снижал риск ухудшения в будущем, однако при БА этому аспекту уделяется мало внимания. Плохо контролируемая БА ведет к значительному снижению качества жизни, а также к психосоциальным и экономическим последствиям. Кроме того, у больных БА может замедляться развитие легких или ускоряться снижение легочной функции за счет ремоделирования легких. Таким образом, необходимо более подробно изучать связи между текущим контролем БА и будущим риском.

В нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях доказана эффективность комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) будесонида и β_2 -агониста длительного действия (ДД) формотерола в одном ингаляторе, применяемой как в качестве поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов БА (Симбикорт в режиме единого ингалятора). Показано, что по достигаемому уровню контроля БА эта комбинация эквивалентна, а по снижению частоты обострений превосходит другие режимы терапии. Результаты проведенных исследований дают возможность изучить связи между текущим контролем БА и будущим риском при разных лечебных режимах, а также у больных с разным уровнем контроля БА.

Bateman E. D. et al. провели ретроспективный объединенный анализ данных пяти исследований, в которых изучались связи между текущим контролем БА и будущим риском нестабильности и обострений, а также особенности этих связей у больных, лечившихся комбинацией будесонида/формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов.

Материал и методы

Включенные в анализ клинические исследования (P. M. O'Byrne et al., 2005; R. Scicchitano et al., 2004; F. K. Rabe et al., 2006; P. Kuna et al., 2007; J. Bousquet et al., 2007) были долговременными (длительность 6–12 мес), рандомизированными, с параллельными группами. В них изучали эффективность следующих режимов терапии:

- будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по требованию (Симбикорт в режиме единого ингалятора);
- более высокие поддерживающие дозы будесонида плюс β_2 -агонист короткого действия (КД) по требованию

(режим более высоких доз ИГКС + β_2 -агонист КД);

- такие же поддерживающие дозы будесонида/формотерола (Симбикорта) плюс β_2 -агонист КД по требованию (режим аналогичных доз ИГКС/ β_2 -агонист ДД + β_2 -агонист КД);

- более высокие поддерживающие дозы будесонида/формотерола или салметерола/флутиказона пропионата плюс β_2 -агонист КД по требованию (режим более высоких доз ИГКС/ β_2 -агонист ДД + β_2 -агонист КД).

Во всех исследованиях участвовали пациенты в возрасте ≥ 12 лет с установленным диагнозом БА. Критериями включения служили:

- использование ИГКС на протяжении ≥ 3 мес до включения в исследование;
- не менее 1 обострения БА за предшествующие 12 мес;
- пребронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $\geq 50\%$ от должного;
- обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ $\geq 12\%$ от исходного через 15 мин после ингаляции 1 мг тербуталина).

Критериями исключения были любые респираторные инфекции, влияющие на течение БА, или прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 1 мес до включения в исследование.

Основным конечным показателем во всех исследованиях было время до развития первого тяжелого обострения, которое определяли как ухудшение БА, приводящее к госпитализации или обращению за неотложной помощью и/или назначению пероральных ГКС. Помимо этого в двух исследованиях к определению обострения добавляли падение утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) ниже 70 % от исходной в течение 2 дней подряд. Исследования, в которых обострения диагностировали только по падению ПСВ, исключались из анализа.

Второстепенными конечными показателями были частота тяжелых обострений и уровень ежедневного контроля БА по дневникам пациентов (утренняя ПСВ, потребность в препаратах для купирования симптомов БА, симптомы БА, число ночей с пробуждениями из-за симптомов БА). Дневные и ночные симптомы БА оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 баллов означало отсутствие симптомов, 1 балл — легкие симптомы, не создающие заметного дискомфорта, 2 балла — заметный дискомфорт, связанный с нарушением нормальной активности или сна из-за БА, 3 балла — невозможность сохранения нормальной активности и сна из-за БА.

Уровень контроля БА оценивали по критериям GINA и по вопроснику ACQ-5. Во всех исследованиях на каждой неделе определяли уровень контроля БА по критериям GINA:

- 1) отсутствуют ночные симптомы;
- 2) дневные симптомы не чаще 2 дней в неделю;
- 3) потребность в препаратах для купирования симп-

томов возникает не чаще 2 дней в неделю и не более 2 ингаляций в каждый из дней (либо не более 4 ингаляций не более чем в один из дней);

4) утренняя ПСВ до приема препаратов ≥ 80 % от должной в каждый из дней;

5) отсутствие ограничений дневной активности (выраженность симптомов < 2 баллов каждый день).

Неделя расценивалась как контролируемая, если выполнялись все 5 критериев. Неделя расценивалась как частично контролируемая, если не выполнялись любые 1 или 2 критерия при отсутствии признаков обострения. Неделя считалась неконтролируемой, если не выполнялись 3 и более критериев контроля или имелись признаки обострения.

В трех исследованиях также определяли контроль БА по вопроснику ACQ-5, который пациенты заполняли самостоятельно при каждом визите в клинику. В этом вопроснике каждый из пяти критериев контроля БА оценивался в баллах от 0 до 6, где 0 баллов соответствовало хорошему контролю, а 6 баллов — плохому контролю. Общая оценка равнялась среднему значению всех пяти критериев.

Результаты

Исходные характеристики групп больных были близкими при всех четырех режимах лечения. В начале исследования средний ОФВ₁ составлял 71,6–72,3 % от должного, пользовались β_2 -агонистами ДД 35–49 % больных.

Частота обострений была сходной при всех режимах лечения. В течение всего периода наблюдения частота обострений, требовавших коррекции терапии, была ниже у больных, получавших будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по требованию, чем в других лечебных группах.

Контроль БА по критериям GINA. Доля больных, имевших по критериям GINA контролируемую или частично контролируемую БА в течение недели, возрастала во время исследования при всех лечебных режимах, причем в большинстве случаев улучшение контроля происходило в первые 3–6 мес лечения. На последней неделе исследования контролируемая и частично контролируемая БА диагностировалась у 17,1 и 55,8 % больных, получавших будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по требованию, по сравнению с 12,2 и 45,0 % больных при терапии более высокими поддерживающими дозами ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами КД. Уровень контроля БА к концу исследования при использовании Симбикорта в режиме единого ингалятора как минимум не уступал аналогичным поддерживающим дозам комбинации ИГКС/ β_2 -агонист ДД в сочетании с β_2 -агонистом КД, при использовании которых контролируемая БА отмечалась у 16,8 % пациентов, а частично контролируемая — у 52,9 % (различия не достоверны).

Контроль БА по ACQ-5. В одном из исследований через 12 мес большее число больных достигло лучшего контроля БА при лечении Симбикортом в режиме единого ингалятора по сравнению с пациентами, получавшими аналогичные поддерживающие дозы комбиниру-

ванного препарата и β_2 -агонист КД. В двух других 6-месячных исследованиях число больных, улучшивших контроль заболевания, было одинаковым на фоне терапии Симбикортом в режиме единого ингалятора и при лечении аналогичными поддерживающими дозами комбинации ИГКС/ β_2 -агонист ДД + β_2 -агонист КД. В целом результаты показали, что при любом лечебном режиме с течением времени контроль БА улучшается, а число больных, достигающих более высокого уровня контроля, увеличивается.

Вероятность изменения или сохранения контроля. При всех режимах лечения больные с контролируемой и частично контролируемой БА на любой неделе исследования имели одинаковую (около 75 %) вероятность того, что на следующей неделе уровень контроля БА у них останется неизменным. Вероятность ухудшения состояния (до частично контролируемого или неконтролируемого) составляла около 20 %. Для контролируемой БА вероятность перехода на следующей неделе на неконтролируемый уровень составила примерно 6 % во всех лечебных группах. Наоборот, у больных с частично контролируемой и неконтролируемой БА на любой неделе исследования вероятность улучшения контроля равнялась 6 и 16 %: от неконтролируемой до частично контролируемой — 13–16 %, от частично контролируемой до полностью контролируемой — 6,4–10 %.

Риск обострения на любой неделе исследования был выше у больных, у которых на предыдущей неделе контроль БА был хуже. При лучшем контроле риск развития обострений снижался одинаково при всех режимах лечения. Суммарный для всех режимов лечения относительный риск развития обострения на последующих неделях составил 1,97 для частично контролируемой БА по сравнению с полностью контролируемой и 2,91 для неконтролируемой БА по сравнению с частично контролируемой. На неделе, следующей за неделей неконтролируемого течения БА, вероятность обострения была значительно ниже у больных, лечившихся будесонидом/формотеролом в качестве поддерживающей терапии и по требованию, по сравнению с другими лечебными группами. Также при использовании Симбикорта в режиме единого ингалятора выявлено существенное снижение риска обострения на неделе, следующей после недели с частично контролируемым течением, по сравнению с больными, получавшими более высокие поддерживающие дозы ИГКС или аналогичные дозы ИГКС/ β_2 -агониста ДД в сочетании с β_2 -агонистом КД. Число обострений на неделе, следующей после недели с полностью контролируемым течением, было невелико, поэтому их связи с проводившимся лечением не обнаружено.

Риск обострений БА за время лечения был выше при более высоких баллах по ACQ-5 в момент рандомизации.

Частота обострений была достоверно выше у больных с ACQ-5 $\geq 0,75$ балла по сравнению с ACQ-5 $< 0,5$ балла при рандомизации. Значительное увеличение риска будущих обострений также выявлено для ACQ-5 $\geq 1,5$ балла по сравнению с ACQ-5 $< 0,5$ балла (0,36 и 0,13 обострения на 1 пациента за 12 мес). Снижение частоты обострений при лечении будесонидом/формотеролом в

качестве поддерживающей терапии и по требованию по сравнению с более высокими поддерживающими дозами ИГКС/ β_2 -агониста ДД составило 12 % у больных с исходным ACQ 5 < 1,5 балла и 33 % при ACQ 5 \geq 1,5 балла.

Обсуждение

В исследовании Bateman E.D. et al. выявлено несколько важных зависимостей между текущим контролем БА и будущим риском.

Во-первых, доля больных, имевших на каждой неделе исследования хороший или частичный контроль БА по критериям GINA, была примерно на 10 % выше при использовании любых комбинаций ИГКС/ β_2 -агонист ДД, чем при лечении только ИГКС. Кроме того, данное исследование позволяет сравнить уровень контроля БА при применении ИГКС/ β_2 -агониста ДД для поддерживающей терапии и β_2 -агониста КД по требованию (как в исследовании GOAL) и при использовании будесонида/формотерола для поддерживающей терапии и по требованию. При эквивалентных поддерживающих дозах комбинированного препарата результаты были сходными, и даже удвоение поддерживающей дозы не привело к дальнейшему улучшению контроля. К концу исследования около 60 % больных достигли частичного контроля БА, а примерно 20 % — полного контроля.

Во-вторых, в исследовании подтверждено значение регулярной терапии БА: доля больных, достигших более высокого уровня контроля (как по критериям GINA, так и по ACQ-5), увеличивалась с ростом продолжительности лечения. Аналогичный результат был получен в исследовании GOAL, но в нем дозы препаратов наращивались каждые 3 мес, а Bateman E. D. et al. продемонстрировали, что контроль БА улучшается в зависимости только от длительности терапии. Таким образом, более высокие поддерживающие дозы ИГКС/ β_2 -агониста ДД не обеспечивают улучшения контроля БА.

В-третьих, анализ вскрыл зависимости между текущим контролем БА и будущим риском. Риск обострений в период исследования прогнозировался уровнем текущего контроля БА (ACQ-5 при рандомизации), причем у больных, получавших будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по требованию, при оценке по ACQ-5 > 1,5 балла риск обострений был на 33 % ниже, чем у больных, получавших более высокие дозы комбинированного препарата и β_2 -агонист КД. Также продемонстрировано гораздо большее уменьшение риска обострений (на 54 %) в группе Симбикорта в режиме единого ингалятора по сравнению с аналогичными поддерживающими дозами ИГКС/ β_2 -агониста ДД в сочетании с β_2 -агонистом КД, т.е. доказано, что связь между текущим контролем и риском обострений отличается при разных режимах лечения.

При всех режимах лечения высокий уровень контроля БА сопровождался большой вероятностью поддержания этого уровня контроля в течение последующего времени, т.е. клинической стабильностью. Вероятность изменения уровня контроля была одинаковой при всех режимах лечения. Таким образом, клиническая стабиль-

ность является характеристикой контроля БА при любом лечебном режиме. При частично контролируемой или неконтролируемой БА лечение будесонидом/формотеролом в качестве поддерживающей терапии и по требованию позволило существенно снизить вероятность обострений в отличие от других лечебных режимов, что подтверждает дополнительные преимущества этого вида терапии.

Авторы не обнаружили дальнейшего снижения риска обострений по мере улучшения контроля БА, что можно объяснить кратковременностью наблюдения, тогда как улучшение контроля происходит постепенно и медленно, и для долговременной оценки риска обострений нужны исследования длительностью 2–3 года.

Результаты анализа Bateman E. D. et al. имеют следующее практическое значение:

- подтверждено, что более высокий уровень текущего контроля при лечении ИГКС улучшает стабильность состояния и снижает риск обострений (иногда регулярное применение β_2 -агонистов ДД или КД может имитировать хороший контроль БА, но не влияет на будущий риск);

- показано, что при лечении ИГКС/ β_2 -агонистом ДД большее число больных достигает контроля БА по сравнению с монотерапией более высокими дозами ИГКС;

- подтверждена важность постоянной поддерживающей терапии БА;

- продемонстрированы дополнительные преимущества будесонида/формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов в отношении влияния на риск обострений БА.

К числу недостатков анализа, в первую очередь, следует отнести его ретроспективный характер. Кроме того, ограничения активности пациентов определялись только по симптомам БА, а не по специальным вопросам, и в проанализированные исследования включались больные с достаточно тяжелым течением БА. Для дальнейшего изучения связей между текущим контролем БА и будущим риском нужны проспективные исследования с включением пациентов, не лечившихся ранее ГКС, и пациентов с хорошим контролем БА при низких дозах ИГКС.

В данном анализе не изучались другие аспекты будущего риска, такие как легочная функция и нежелательные эффекты лечения, хотя в целом наблюдавшиеся побочные эффекты были легкими. Можно отметить и такое потенциальное преимущество лечения будесонидом/формотеролом в качестве поддерживающей терапии и по требованию, как более низкие дозы системных ГКС и в некоторых исследованиях — меньшие дозы ИГКС.

Таким образом, терапия будесонидом/формотеролом (Симбикортом) в качестве поддерживающей терапии и по требованию снижает риск будущих обострений и позволяет достичь по крайней мере такого же уровня текущего контроля БА, что и другие виды терапии.

По материалам статьи Bateman E. D. et al.

Overall asthma control: the relationship between current control and future risk // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125. № 3. P. 600–608.