

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.Н. Харбедия, Е.С. Верблани, А.Б. Песков, М.П. Хохлов

*Ульяновский государственный университет
432009, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д.42, Ульяновский государственный университет
+79033201711 abp_sim@mail.ru*

Резюме. В ходе проспективного клинического исследования 90 пациентов среднетяжелого течения экзогенной бронхиальной астмы (БА) в стадии ремиссии (группа I) и 90 пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелого течения в стадии ремиссии (группа II) были разделены на подгруппы IA, IB, IB, ПА, ПБ, ПВ. Пациенты подгрупп «А» прекратили прием базисной терапии за 3-12 месяцев до начала исследования, пациенты подгрупп «Б» регулярно принимали препараты базисной терапии, пациенты подгруппы «В» не принимали базисной терапии более года до начала исследования. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Изучали расход короткодействующих бронходилататоров, применяемых «по требованию», встречаемость нежелательные явления (обострений основного заболевания, госпитализаций по поводу основного заболевания, применения системных глюкокортикостероидов (сГКС)). Показано, что прекращение приема базисных препаратов приводит к увеличению потребления препаратов «неотложной помощи» и увеличивает вероятность нежелательных явлений, но выраженность влияния отмены базисной терапии на перечисленные показатели может уменьшаться с течением времени.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, базисная терапия, прием препаратов неотложной помощи, нежелательные явления.

INFLUENCE OF THE COMPLIANCE TO BASE THERAPY OF PATIENTS WITH THE BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME ON THE COURSE OF THE DISEASE

Harbediya E.N., Verblani E.S., Peskov A.B., Khokhlov M.P.

Ulyanovsk State University

432009, Ulyanovsk, ul. Tolstoy, 42, Ulyanovsk State University

+79033201711 abp_sim@mail.ru

Resume. During prospective clinical research with 90 patients suffering of Bronchial Asthma (BA) in remission stage (group I) and 90 patients suffering Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in remission stage (group II) have been stratified into equal subgroups IA, IB, IB, IIA, IIB, IIB according to the usage of the base inhale therapy. Patients who stopped the base therapy in the period 3-12 month before screening were included into the subgroups “A”; subgroups “B” contained the patients treated regularly with base therapy; subgroups “C” contained subjects excluded base therapy more than one year ago. Supervision duration over each patient made 1 year. It has been shown that the termination of using of base medications leads to increase in consumption of emergency medications and increases probability of the adverse events, but expressiveness of influence of the base therapy cancellation to the listed indicators decreases eventually.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive lung disease, base therapy. reception of emergency preparations, adverse events.

Актуальность. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ), среди которых наиболее распространенными являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), согласно официальным экспертным оценкам Всемирной Организации

Здравоохранения, представляют собой исключительно важную медико-социальную проблему XXI века [1, 2].

Современная фармакологическая тактика лечения, как БА, так и ХОБЛ, включает преимущественно ингаляционные формы базисных лекарственных средств, представленных тремя основными группами: ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) и длительно действующими М-холинолитиками (ДДМХЛ), а также их комбинациями. Согласно современным представлениям, наиболее эффективным является постоянное применение этих средств, приводящее к урежению обострений, повышению качества и продолжительности жизни пациентов [4, 5].

Вместе с тем, пациенты, страдающие ХОЗЛ, характеризуются недостаточной приверженностью к лечению [6, 8], вследствие чего реализация программы постоянной базисной терапии заболевания «у всех» затруднительна. При учете более чем двадцатилетнего мирового опыта внедрения базисных средств терапии в практику и низкого терапевтического комплайенса пациентов стало ясным, что в настоящее время среди больных ХОЗЛ имеются как лечащиеся по протоколам, предполагающим постоянную базисную ингаляционную противовоспалительную терапию, так и лица, игнорирующие лечение. Более того, сформировалась некоторая «прослойка» пациентов, прекративших ранее начатое лечение, несмотря на наличие явлений ХОЗЛ. Этот контингент заслуживает особого внимания как недостаточно изученный, в первую очередь, с клинической точки зрения. Предположение о возможных различиях в клиническом течении ХОЗЛ у лиц, никогда не получавших базисной терапии, по сравнению с лечившимися ранее и прекратившими лечение, стало основой для проведения настоящего исследования.

Цель: Изучить динамику потребления короткодействующих бета-агонистов, применяемых «по требованию», а также встречаемость нежелательных явлений в виде обострений, госпитализаций и применения системных глюкокортикостероидов (сГКС) у пациентов, страдающих ХОЗЛ и прекративших постоянную ингаляционную базисную противовоспалительную терапию, включавшую ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительнодействующие бета-агонисты (ДДБА), длительнодействующие М-холинолитики (ДДМХЛ) в разных комбинациях.

Материал: 90 пациентов, страдающих среднетяжелой экзогенной БА в стадии ремиссии (группа I) и 90 пациентов, страдающих среднетяжелой ХОБЛ в стадии ремиссии (группа II). В каждой из групп формировали подгруппы: в подгруппы «А» включали пациентов, прекративших лечение за 3-12 месяцев до начала исследования; в подгруппы «Б» - продолжающих базисную терапию; в подгруппы «В» - прекративших лечение более чем за 12 месяцев до начала исследования. Характеристика лекарственной терапии пациентов, на момент включения в исследование, представлена в табл. 1. В качестве средств неотложной помощи все пациенты применяли короткодействующие бета-агонисты (КДБА) – сальбутамол или фенотерол. Набор в группы продолжали до достижения численности 30 человек в каждой, рандомизация не применялась. Критерии включения: диагноз БА, установленный в соответствии с рекомендациями GINA [1] или ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD [2]; заболевание вне обострения на момент включения в исследование; не менее чем двухлетний анамнез получения базисной ингаляционной противовоспалительной терапии; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) вне обострения не ниже 50%; возраст не менее 18 лет. Критерии исключения: наличие БА и ХОБЛ одновременно; обострение основного заболевания в момент включения; острые инфекционные заболевания; хронические инфекционные заболевания

в стадии обострения; декомпенсированные заболевания сердца, легких и других внутренних органов.

Табл. 1. Характеристика лекарственной терапии обследованных пациентов на момент включения в исследование, абс.(%)^{*}.

Прием препаратов	Группы, подгруппы					
	IA	IB	IV	IIA	IIB	IIV
Базисная терапия, абс. (% от числа наблюдений в подгруппе)						
иГКС	0 (0)	27 (90,0)	0 (0)	0 (0)	26 (86)	0 (0)
ДДБА	0 (0)	23 (76,7)	0 (0)	0 (0)	4 (13)	0 (0)
ДДМХЛ	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	8 (26)	0 (0)
Не получали препаратов	30 (100)	0 (0)	30 (100)	30 (100)	0 (0)	30 (100)
Использование препаратов неотложной помощи – КДБА						
Частота приема в течение месяца, M±SD	81,1 ±22,08	105,0 ±24,1	90,0 ±23,0	183,0 ±25,7	105,0 ±26,8	123,0 ±22,6

^{*} иГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА - длительно действующие бета-агонисты; ДДМХЛ – длительно действующие М-холинолитики

Методы: Пациентов наблюдали в течение года, с повтором визитов каждые 3 месяца: Визит 0 (скрининг), Визит 1 (+3 месяца), Визит 2 (+6 месяцев), Визит 3 (+9 месяцев), Визит 4 (+12 месяцев). Расход короткодействующих бронходилататоров, применяемых пациентами «по требованию», производили по данным дневников пациентов; регистрацию нежелательных явлений (обострений основного заболевания, госпитализаций, применения сГКС) – на основании амбулаторных карт, выписных эпикризов и другой официальной медицинской документации.

Анализ результатов осуществляли системой Statistica 8.0 (StatSoft). Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента (t-тест для связанных и несвязанных случаев), непараметрического Cochran Q-test. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое показателя, SD – стандартное отклонение, или в виде z (k),

где z – абсолютное значение показателя, k – доля от числа наблюдений в группе, выраженная в процентах.

Результаты и обсуждение:

В подгруппе IA (больные БА, прекративших базисную терапию за 3-12 месяцев до начала исследования) частота приема КДБА возросла на протяжении года наблюдения (табл. 2): если в первом интервале между визитами 0 и 1 пациенты получали в среднем $95,4 \pm 26,6$ доз КДБА за месяц, то в последние три месяца исследования уже $114,3 \pm 24,5$ доз в месяц ($p < 0,05$). При этом как у пациентов, постоянно получавших базисные препараты (подгруппа IB), так и у прекративших лечение более года назад (IV), статистически значимых динамических изменений показателя зарегистрировано не было. Начиная с 4-го месяца наблюдения, пациенты подгруппы IA потребляли достоверно больше доз КДБА, по сравнению с подгруппой IB, а начиная с 7-го месяца – различия становились достоверными и по сравнению с подгруппой IV.

Табл. 2. Частота приема КДБА больными БА, находившимися под наблюдением (доз в месяц).

Интервалы между визитами	Подгруппы		
	IA	IB	IV
0-1	$95,4 \pm 26,6$	$78,9 \pm 24,4$	$87,6 \pm 24,5$
1-2	$104,5 \pm 28,3^{\infty}$	$76,3 \pm 22,3$	$90,1 \pm 27,5$
2-3	$109,6 \pm 23,6^{\infty \Omega}$	$78,7 \pm 24,7$	$91,2 \pm 23,7$
3-4	$114,3 \pm 24,5^{* \infty \Omega}$	$75,2 \pm 22,2$	$89,6 \pm 22,8$

* - достоверное ($p < 0,05$) различие с интервалом 0-1 по t-тесту для связанных выборок;

∞ - достоверное ($p < 0,05$) различие с группой IB по t-тесту для несвязанных выборок;

Ω - достоверное ($p < 0,05$) различие с группой IV по t-тесту для несвязанных выборок.

У больных ХОБЛ частота приема КДБА внутри каждой подгруппы обладала меньшей изменчивостью (табл. 3): ни в одной из подгрупп не было зарегистрировано статистически значимых изменений расхода КДБА в течение всего периода наблюдений. Однако различия между подгруппами

были намного значительнее. Так, пациенты, прекратившие базисную терапию за 3-12 месяцев до начала исследования (подгруппа ПА), на протяжении всего периода наблюдения потребляли достоверно больше бронходилататоров: более чем на 30% по сравнению с прекратившими лечение более года назад (подгруппа ПВ), и в 2,5-2,7 раза больше, чем больные, постоянно получающие лечение (подгруппа ПБ). Эти различия между подгруппами сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Табл. 3. Частота приема КДБА больными ХОБЛ, находившимися под наблюдением (доз в месяц).

Интервалы между визитами	Подгруппы		
	ПА	ПБ	ПВ
0-1	229,3±21,1 ^{∞Ω}	89,4±22,6	173,6±23,4 [∞]
1-2	240,8±27,4 ^{∞Ω}	92,5±21,1	179,1±22,3 [∞]
2-3	248,4±22,6 ^{∞Ω}	90,3±26,4	188,2±26,2 [∞]
3-4	255,2±25,3 ^{*∞Ω}	95,8±22,9	186,6±29,3 [∞]

[∞] - достоверное (p<0,05) различие с группой ПБ по t-тесту для несвязанных выборок;

^Ω - достоверное (p<0,05) различие с группой ПВ по t-тесту для несвязанных выборок.

Таким образом, расход КДБА, характеризующий стабильность течения ХОЗЛ [3, 7], оказался наибольшим (наихудшим) у пациентов, прекративших применение базисных препаратов менее года назад. У больных, «переживших» год без лечения, показатель стабилизировался – как минимум, на один год; при этом его величина у больных ХОБЛ (группа II) оказалась достоверно большей, чем у пациентов, получавших базисное лечение, а у больных БА (группа I) таких различий установлено не было.

Нежелательные явления в группе I (табл. 4) у больных БА, прекративших базисное лечение менее года назад (подгруппа IA) все изученные показатели оказались наибольшими: на их долю пришлось почти половина всех зарегистрированных обострений заболевания и

госпитализаций по поводу БА, треть случаев применения сГКС. Частота регистрации этих нежелательных явлений оказалась значимо большей, по сравнению с подгруппой IB (пациентов, постоянно получавших базисную терапию). Различия между подгруппами IA и IB установлены по показателю «Число случаев применения сГКС по поводу БА», достоверно большему в подгруппе IA. Межгрупповых различий при сравнениях показателей подгрупп IB и IB не установлено.

Табл. 4. Нежелательные явления, зарегистрированные у больных БА во время исследования (всего в подгруппе, % от общего числа наблюдений во всех подгруппах).

Показатель	Подгруппы		
	IA	IB	IB
Количество зарегистрированных обострений БА	44 (48,4)*	18 (19,8)	29 (31,8)
Количество госпитализаций по поводу БА	19 (48,7)*	9 (23,1)	11 (28,2)
Число случаев применения сГКС по поводу БА	31 (53,4)* [∞]	11 (19,0)	16 (27,6)

* - достоверное ($p < 0,05$) различие с подгруппой IB по Cochrane Q test;

[∞] - достоверное ($p < 0,05$) различие с группой IB по Cochrane Q test.

Нежелательные явления у больных ХОБЛ представлены в табл. 5. В подгруппе ПА (прекративших лечение за 3-12 месяцев до начала исследования) все изученные показатели оказались достоверно более высокими (худшими), по сравнению с подгруппой IB (постоянно получавших базисную терапию). Установлено, что у пациентов, прекративших лечение более года назад (подгруппа IB) частоты обострений заболевания и госпитализаций были достоверно ниже, чем в подгруппе ПА. Различий между подгруппами IB и IB установлено не было.

Табл. 5. Нежелательные явления, зарегистрированные у больных ХОБЛ во время исследования (всего в подгруппе, % от общего числа наблюдений во всех подгруппах).

Показатель	Подгруппы		
	ПА	ПБ	ПВ
Количество зарегистрированных обострений ХОБЛ	65 (50,0) ^{*∞}	28 (21,5)	37 (28,5)
Количество госпитализаций по поводу ХОБЛ	41 (54,7) ^{*∞}	15 (20,0)	19 (25,3)
Число случаев применения сГКС по поводу ХОБЛ	33 (41,3) [*]	19 (23,8)	28 (34,9)

^{*} - достоверное ($p < 0,05$) различие с подгруппой ПБ по Cochran Q test;

[∞] - достоверное ($p < 0,05$) различие с группой ПВ по Cochran Q test.

Таким образом, полученные нами данные о частоте встречаемости нежелательных явлений в сравниваемых подгруппах согласуются приведенным выше результатами анализа потребления КДБА больными ХОЗЛ: наихудшая ситуация зарегистрирована у больных, прекративших лечение за 3-12 месяцев до начала исследования (подгруппы «А»). Пациенты, прекратившие лечение более, чем за год до старта исследования (подгруппы «В»), не имели статистически значимых различий по показателям встречаемости нежелательных явлений, по сравнению с постоянно получавшими базисную терапию (нельзя исключить, что, больные этой подгруппы прекратили базовый прием препаратов, поскольку не испытывали столь острой нужды в приеме базисной терапии или не заметили резких изменений в собственном состоянии при отмене базового приема препаратов, успев адаптироваться к дефициту препаратов).

Резюме. В целом отказ больных ХОЗЛ от базисной терапии сопровождался ростом потребности в короткодействующих бронходилататорах, применяемых «по требованию» и ростом частоты нежелательных явлений (обострений заболевания и связанных с обострением

госпитализаций, применения системных глюкокортикостероидов). При этом показатели клинического течения заболевания тем хуже, чем меньше времени прошло с момента прекращения лечения. Различия, установленные в ходе исследования, между подгруппами «А» (прекративших лечение за 3-12 месяцев до начала исследования) и «В» (прекративших лечение более чем за 12 месяцев до начала исследования), с нашей точки зрения, могут быть объяснены следующими основными причинами: включением с течением времени механизмов адаптации к отсутствию базисной терапии и большей долей пациентов с исходно стабильным течением заболевания в подгруппах «В» (в эти подгруппы не попадали пациенты, возобновившие лечение после его прекращения на период менее года).

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, пересмотр 2011 г.) Белевский А.С. (ред.) М.: Российское респираторное общество, 2012. - 108 с.
2. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008) / Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. М.: «Атмосфера». - 2009. - 100с.
3. Овсянников Н.В. Бронхиальная астма: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации для практических врачей, клинических ординаторов и интернов, студентов старших курсов / Н.В. Овсянников, З.Ш. Голевцова, Л.В. Овсянникова, Н.В. Багишева, С.М. Мажбич // Омск. – 2008. - 53 с.
4. Реддел Х.К. Лечение бронхиальной астмы и ее обострений: стандартизованные конечные показатели для клинических исследований по астме и клинической практики. Официальный документ АТО / ЕРО. Часть 2. От имени Рабочей группы Американского торакального общества (АТО) / Европейского респираторного общества (ЕРО) по контролю над

бронхиальной астмой и ее обострениями / Х.К. Реддел, Д.Р. Тейлор, Э.В. Бейтман и др. // Пульмонология. – 2011. - №2. – С. 9-40.

5. Цой А.Н. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких / А.Н. Цой, В.В. Архипов // Consilium medicum. – 2002. – Т. №4. – №9. – С.486 – 492.
6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. -2008.-№ 2.- С. 5-14.
7. Celli B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B.R. Celli, W. MacNee // Eur. Respir. J. 2004; 23: 932-46.
8. Chen H. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease / H. Chen, M.K. Gould, P.D. Blanc, D.P. Miller at al. // J Allergy Clin Immunol 2007;120:396-402.