

УДК 616.248

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА НА СТАНДАРТНУЮ ФАРМАКОТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С., Курбачёва О.М.

ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия, контроль астмы, бронхолитические средства, короткодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов, длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов, короткодействующие антихолинергические препараты, длительно действующие антихолинергические препараты, тиотропия бромид, фенотип БА

Актуальность. Основанием для проведения данного исследования послужило наличие группы пациентов с бронхиальной астмой (БА), которые предпочитают для купирования приступов удушья использовать короткодействующие антихолинергические препараты (КДХП).

Цель. Изучение возможной низкой эффективности длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у пациентов с БА, не имеющих достаточного ответа на КДБА, а также вероятности уменьшения бронхиальной обструкции с помощью длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДХП) у этих пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 12 взрослых некурящих пациентов с БА средней степени тяжести (III–IV ступень по GINA), получавшие в качестве базисной терапии ИГКС в средних или высоких дозах в сочетании с ДДБА, при этом характеризовались отсутствием или неполным контролем над симптомами БА. В первую (n=7) группу были определены пациенты с клинически и инструментально подтвержденной эффективностью сальбутамола, которые в то же время имели хороший ответ на ипратропия бромид (КДБА+КДХП⁺). Во вторую группу (n=5) вошли пациенты с низким ответом на сальбутамол и положительным тестом с ипратропия бромидом (КДБА⁻КДХП⁺). Пациентам проводили серию исследований функции внешнего дыхания (ФВД) до и через 5, 10, 15, 30, 60, 120 и 240 мин после ингаляции бронхолитического средства (салметерола 50 мкг, формотерола 12 мкг и тиотропия бромида 18 мкг).

Результаты. Было показано, что пациенты с БА и фенотипом КДБА⁻КДХП⁺ имеют низкий ответ на ДДБА: максимальный прирост ОФВ₁ после ингаляции салметерола составил 7,64±1,67% и 156,01±16,03 мл, а после формотерола 9,43±5,84%, 166,71±103,14 мл (в сравнении с группой КДБА⁺КДХП⁺, где ответ на салметерол составил 20,81±2,42% и 551,43±93,94 мл, а на формотерол 30,21±6,75% и 718,57±140,78 мл), и хороший ответ на ДДХП (13,73±5,78% и 250,03±61,61).

Заключение. Результаты исследования дают основание к выделению отдельного фенотипа БА с низкой обратимостью бронхиальной обструкции в ответ на КДБА и достаточной обратимостью в ответ на КДХП (КДБА⁻КДХП⁺). Этой группе пациентов в качестве базисной терапии следует рассматривать сочетание ИГКС+ДДБА и ДДХП (тиотропия бромида).

Введение

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных

симптомов. Основным признаком БА является бронхиальная обструкция, которая проявляется приступами затрудненного дыхания, сухим приступообразным кашлем, одышкой. Обструкция, как правило, обратима под влиянием лечения или спонтанно.

Для определения обратимости обструкции проводится проба с бронходилататором. Положительная проба является общепринятым критерием диагно-

Адрес для корреспонденции

Павлова Ксения Сергеевна
E-mail: ksenimedical@gmail.com

стики БА. В качестве бронходилатирующих агентов рекомендовано использовать короткодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов (КДБА) – салбутамол 400 мкг [1]. Ранее в клинической практике предусматривалась возможность использования других бронхорасширяющих средств – короткодействующих антихолинэргических препаратов (КДХП), ипратропия бромид (50 мкг). В таком случае прирост $ОФВ_1$ оценивается через 30–45 мин после ингаляции [2]. В современных рекомендациях отдается предпочтение тестам с КДБА и нет упоминания о возможности проведения тестов с КДХП, поэтому в случае отрицательного теста с КДБА имеется риск неадекватной оценки обратимости обструкции бронхов, а следовательно, гиподиагностики БА.

Бронхолитические средства являются основной группой в терапии БА как для купирования острых состояний, так и в комплексе поддерживающей терапии [преимущественно длительно действующих агонистов β_2 -адренорецепторов (ДДБА) в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС)]. Именно они позволяют большинству больных БА достигать и поддерживать контроль заболевания [1, 3].

В клинической практике встречаются пациенты, которые в качестве препарата скорой помощи для купирования приступов удушья предпочитают использовать КДХП, мотивируя это большей эффективностью таких препаратов в сравнении с КДБА. Для этих пациентов, как правило, характерен неполный контроль над симптомами БА на стандартной терапии комбинацией ИГКС+ДДБА. При анализе причин неэффективности терапии необходимо учитывать не только возможное изменение функциональной активности β_2 -адренорецептора (как результат полиморфизма генов), но и сложную кинетику β -адренорецепторов и особенности их взаимодействия с агонистами, эффект десенситизации β_2 -адренорецептора (как механизм саморегуляции), особенности фармакокинетики ДДБА, когда плохой ответ на фармакотерапию может быть обусловлен иными (негенетическими) факторами [4, 5]. Учитывая вариабельность ответа на фармакотерапию, оправданно использовать индивидуальный подход к выбору контролирующей терапии, в состав которой входят и противовоспалительные средства, и бронхолитические препараты.

Цель исследования: изучение возможной низкой эффективности ДДБА у пациентов с БА, не имеющих достаточного ответа на КДБА, а также вероятности уменьшения бронхиальной обструкции с помощью длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДХП) у этих пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены некурящие пациенты обоего пола, старше 18 лет, страдающие БА средней степени тяжести (III–IV ступень по GINA). Все пациенты в качестве базисной терапии получали ИГКС в средних или высоких дозах в сочетании с ДДБА, при этом характеризовались отсутствием или неполным контролем над симптомами БА. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу были определены пациенты с клинически и инструментально подтвержденной эффективностью салбутамола (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) более 12% и более 200 мл после ингаляции 400 мкг салбутамола), которые в то же время имели хороший ответ на 50 мкг ипратропия бромида (КДБА+КДХП⁺). Во 2-ю группу вошли пациенты, которые имели низкий ответ на салбутамол (прирост $ОФВ_1$ менее 12% и менее 200 мл после ингаляции 400 мкг салбутамола) и положительный тест (прирост $ОФВ_1$ более 12% и более 200 мл через 30 мин) после ингаляции 50 мкг ипратропия бромида (КДБА+КДХП⁺).

Критериями эффективности терапии было уменьшение бронхиальной обструкции, регистрируемое при серии спирометрических измерений после ингаляции исследуемого препарата (сальметерола, формотерола, тиотропия бромида). Пациентам проводили серию исследований функции внешнего дыхания (ФВД) до и через 5; 10; 15; 30; 60; 120 и 240 мин после ингаляции бронхолитического средства. В разные дни проводили тесты с сальметеролом (50 мкг), формотеролом (12 мкг) и тиотропия бромидом (18 мкг). Оценивали динамику показателей $ОФВ_1$ до и после ингаляции бронхолитического средства, а также продолжительность сохранения бронхолитического эффекта (в течение 4 ч).

Первичными критериями эффективности терапии были величина максимального прироста $ОФВ_1$ после ингаляции исследуемых препаратов (сальметерола, формотерола, тиотропия бромида) и площадь под кривой (area under curve, AUC) в координатах (время, $ОФВ_1$) в течение 4 ч после ингаляции. Использование спирометрии «поток-объем» и сравнение величины площади под кривой позволяет корректно оценить бронходилатационную активность и продолжительность действия различных препаратов в сравнительных исследованиях.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и стандартными отклонениями. Для сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Пороговым уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 12 пациентов обоого пола (5 мужчин и 7 женщин), средний возраст больных составил 53 года (min – 47, max – 63 года); средняя продолжительность заболевания составила 13 лет (min – 1, max – 32 года), страдающих БА средней степени тяжести (III–IV ступень по GINA). Все пациенты в качестве базисной терапии получали ИГКС в средних или высоких дозах в сочетании с ДДБА, при этом характеризовались отсутствием или неполным контролем над симптомами БА: 1) имели дополнительную потребность в бронхолитических препаратах короткого действия (2–6 инг/сут); 2) АСТ (Asthma Control Test) – 15–20 баллов; 3) ОФВ₁ 70,6±5% от должных величин. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу (n=7) включены пациенты с клинически и инструментально подтвержденной эффективностью сальбутамола и ипратропия бромид (КДБА+КДХП⁺). Во 2-ю группу (n=5) вошли пациенты, которые имели низкий ответ на сальбутамола и положительный тест после ингаляции ипратропия бромид (КДБА-КДХП⁺). Среди пациентов 2-й группы (КДБА-КДХП⁺) 3 были с неаллергической формой БА, у одного из которых БА сочеталась с полипозным риносинуситом (ПРС), и 2 пациента имели смешанную форму БА (атопическая и аспириновая) в сочетании с ПРС. Пациенты с аспириновой формой БА в качестве ба-

В серии исследований функции внешнего дыхания после ингаляции исследуемого бронхолитического препарата в 1-й группе пациентов (КДБА+КДХП⁺), исходно имевших хороший ответ на сальбутамола, был подтвержден хороший ответ как на сальметерола (величина максимального прироста составила 20,81±2,42% и 551,43±93,94 мл от исходных показателей), формотерола (величина максимального прироста составила 30,21±6,75% и 718,57±140,78 мл от исходных показателей), так и на тиотропия бромид (величина максимального прироста составила 15,32±1,94%, 396,67±61,23 мл от исходных показателей). Во 2-й группе (КДБА-КДХП⁺) пациентов, исходно не имевших ответа на сальбутамола, но имевших ответ на ипратропия бромид, отмечался недостаточный и/или кратковременный эффект после ингаляции ДДБА: в среднем величина максимального прироста ОФВ₁ на сальметерола составила 7,64±1,67% и 156,01±16,03 мл, а на формотерола – 9,43±5,84%, 166,71±103,14 мл, разница между группами была статистически значима (p=0,016 и p=0,013 соответственно). При этом после ингаляции тиотропия бромид отмечался хороший и продолжительный ответ, сопоставимый с 1-й группой пациентов (см. таблицу).

Относительно другого основного критерия эффективности [площади под кривой в координатах (время, ОФВ₁) за период 4 ч после ингаляции

Таблица. Величина максимального прироста ОФВ₁ в течение 4 ч после ингаляции бронхолитических препаратов в группах

	Величина максимального прироста ОФВ ₁ от исходных величин, %		Величина максимального прироста ОФВ ₁ от исходных величин, мл	
	КДБА+КДХП ⁺ (n=7)	КДБА-КДХП ⁺ (n=5)	КДБА+КДХП ⁺ (n=7)	КДБА-КДХП ⁺ (n=5)
Сальметерола	20,81±2,42	7,64±1,67*	551,43±93,94	156,01±16,03*
Формотерола	30,21±6,75	9,43±5,84*	718,57±140,78	166,71±103,14*
Тиотропия бромид	15,32±1,94	13,73±5,78	396,67±61,23	250,03±61,61

Примечание. КДБА+КДХП⁺ – пациенты с клинически и инструментально подтвержденной эффективностью сальбутамола (прирост ОФВ₁ более 12% и более 200 мл); КДБА-КДХП⁺ – пациенты, которые имели низкий ответ на сальбутамола и положительный ответ на ипратропия бромид. * Достоверная разница между группами p<0,05.

зисной терапии, кроме ИГКС в сочетании с ДДБА, получали монтелукаст. Все пациенты 2-й группы за последние 12 мес имели как минимум 1 обострение БА, потребовавшее применения системных глюкокортикостероидов на протяжении не менее 5 дней.

сальметерола, формотерола и тиотропия бромид] получена аналогичная тенденция с большей выраженностью отличий, поскольку данный параметр отражает не только фармакологический ответ, но и продолжительность его сохранения во времени.

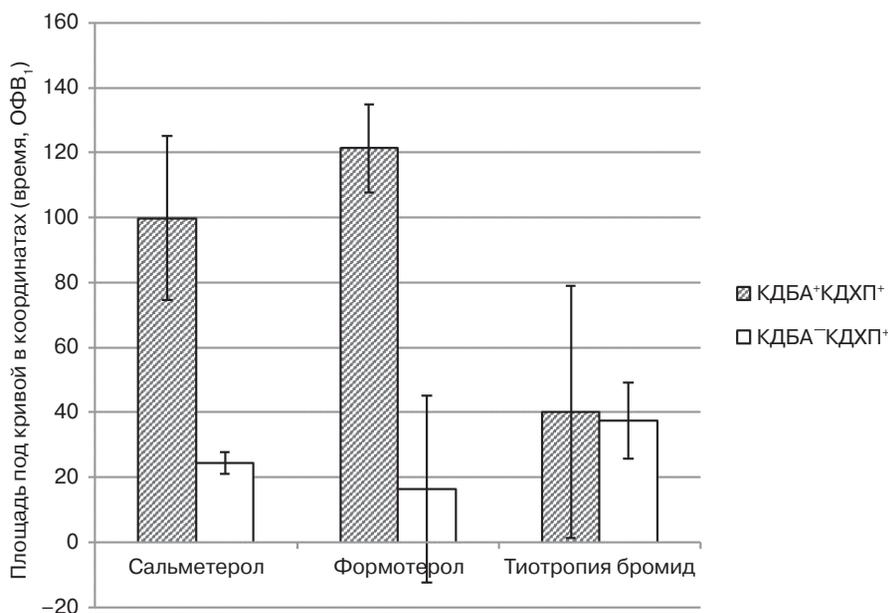


Рисунок. Площадь под кривой в координатах (время, ОФВ₁) в течение 4 ч после ингаляции бронхолитического средства. КДБА⁺КДХП⁺ – пациенты с клинически и инструментально подтвержденной эффективностью сальбутамола (прирост ОФВ₁ более 12% и более 200 мл; n=7), КДБА⁻КДХП⁺ – пациенты, которые имели низкий ответ на сальбутамол и положительный ответ на ипратропия бромид (n=5)

Так, в группе КДБА⁺КДХП⁺ площадь под кривой в ответ на сальметерол составила $99,8 \pm 25,28$, на формотерол – $121,36 \pm 13,57$, на тиотропия бромид – $40,13 \pm 38,72$ (см. рисунок). А в группе КДБА⁻КДХП⁺ площадь под кривой в ответ на сальметерол составила $24,51 \pm 3,36$, на формотерол – $16,33 \pm 28,71$, что было существенно ниже, чем в группе КДБА⁺КДХП⁺. В то же время площадь под кривой в ответ на тиотропия бромид в группе КДБА⁻КДХП⁺ была сопоставима с АУС в 1-й группе и составила $37,51 \pm 11,64$ (см. рисунок). Таким образом, показано, что пациенты с БА и фенотипом КДБА⁻КДХП⁺ имеют низкий ответ на ДДБА и хороший ответ на ДДХП.

Обсуждение

Результаты исследования дают основание к выделению отдельного фенотипа БА с низкой обратимостью бронхиальной обструкции на КДБА и положительным ответом на КДХП (КДБА⁻КДХП⁺). Показано, что пациенты с БА и фенотипом КДБА⁻КДХП⁺ имеют низкий ответ на ДДБА и хороший ответ на ДДХП. Это дает возможность рекомендовать пациентам данной группы в качестве препарата скорой помощи для купирования приступов удушья использование КДХП (ипратропия бромид), а в качестве базисной терапии – дополнительное назначение ДДХП (тиотропия бромид).

Требуется проведение дальнейших исследований с большим количеством пациентов для выявления

статистически достоверных отличий в подтверждение гипотезы низкой эффективности ДДБА для пациентов группы КДБА⁻КДХП⁺.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. 2018. Источник публикации: <http://spulmo.ru> [Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lechenii bronxialnoi astmy. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. 2018. Istochnik publikacii: <http://spulmo.ru> (In Russ.)].
2. Функциональная диагностика в пульмонологии, практическое руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. 2009;64 [Funkcionalnaya diagnostika v pulmonologii, prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. A.G. Chuchalina. 2009;64 (In Russ.)].
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). <http://ginasthma.org/>.
4. Курбачёва ОМ, Павлова КС. Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов? Практическая пульмонология. 2017;2:14-22 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Improving asthma control without increased dose of corticosteroid. Practical pulmonology. 2017;2:14-22 (In Russ.)].
5. Павлова КС, Мдинарадзе ДС, Кофиади ИА, Курбачёва ОМ. Роль генетических полиморфизмов β_2 -адре-

норецептора в фармакологическом ответе на терапию бронхиальной астмы. Российский Аллергологический Журнал. 2019;(1):13-22 [Pavlova KS, Mdinardze DS, Kurbacheva OM, Kofiadi IA. The role of the polymorphisms β_2 -adrenergic receptor gene in the pharmacological response to bronchial asthma therapy. Russian journal of allergy. 2019;(1):13-22 (In Russ.)].

Статья поступила 13.05.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.В. Латышевой

Информационная страница

Павлова Ксения Сергеевна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы.

Мдинарадзе Дарья Семеновна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, ординатор отделения бронхиальной астмы.

Курбачёва Оксана Михайловна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, профессор, доктор медицинских наук, зав. отделением бронхиальной астмы.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

THE RESPONSE VARIABILITY OF THE ASTHMA PATIENTS TO THE STANDARD PHARMACOTHERAPY

Pavlova K.S., Mdinardze D.S., Kurbacheva O.M.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Key words: bronchial asthma, background therapy, asthma control, bronchodilators, short-acting β_2 -agonists, SABA, long-acting β_2 -agonists, LABA, short-acting anticholinergics, SAMA, long-acting anticholinergic, LAMA, tiotropium bromide, asthma phenotype

Background. The aim of this study was to analyse the group of patients with asthma, who prefer to use short-acting anticholinergics (SAMA) for relief of asthma attacks. At the same time, these patients are prescribed inhaled glucocorticosteroids (ICS) in combination with long-acting β_2 -agonists (LABA) as a basic therapy according to the standards.

The aim. To study the cause of low efficacy of LABA in patients with asthma who do not have a sufficient response to SABA, as well as the probability of reducing of bronchial obstruction with LAMA.

Materials and methods. 12 non-smoking adults with moderate to severe asthma (III–IV stage of GINA), receiving medium or high doses of ICS in combination with LABA as a basic therapy without adequate control over asthma symptoms were included in the study. First group of patients showed the efficacy of salbutamol (FEV_1 reversibility was more than 12% and more than 200 ml after 400 μ g of salbutamol) and ipratropium bromide (SABA+SAMA⁺). Second group included patients with low response to salbutamol and positive test (FEV_1 reversibility) with ipratropium bromide (SABA⁻SAMA⁺). Spirometry was performed at baseline point and in 5, 10, 15, 30, 60, 120 and 240 min after inhalation of bronchodilator (salmeterol 50 μ g, formoterol 12 μ g and tiotropium bromide 18 μ g in the different days).

Results. It was shown that SABA⁻SAMA⁺ phenotype asthma patients demonstrated low response to LABA: FEV_1 increased up to $7.64 \pm 1.67\%$, 156.0 ± 16.0 ml after salmeterol inhalation and up to $9.4 \pm 5.8\%$, 166.7 ± 103.1 ml after formoterol inhalation (compared with a group of SABA⁺SAMA⁺, where the response to salmeterol was $20.81 \pm 2.42\%$, 551.43 ± 93.94 ml and the response to formoterol was $30.21 \pm 6.75\%$, 718.57 ± 140.78 ml, $p < 0.05$), and a good response to LAMA ($13.7 \pm 5.8\%$ and 250.0 ± 61.6).

Conclusion. The results of the study allowed to define asthma phenotype with low bronchial obstruction reversibility to SABA and sufficient reversibility to SAMA (SABA⁻SAMA⁺). This group of asthma patients need the basic treatment with the combination of ICS and LABA and LAMA (tiotropium bromide).