

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ФОРАКОРТ» У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна, О.В. Мироненко

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, «Форакорт».

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є патологією, яка потребує від лікаря вирішення як короткострокових, так і довгострокових завдань у веденні та лікуванні хворих. Згідно з Міжнародними рекомендаціями [10], під час клінічного спостереження за хворими на ХОЗЛ потрібно зменшити частоту й тяжкість загострень, запобігти прогресуванню хвороби, підвищити толерантність пацієнта до фізичного навантаження, поліпшити їхній загальний стан. Донедавна терапевтичні підходи щодо ХОЗЛ ґрунтувалися, головним чином, на полегшенні симптомів. Проте вже сьогодні відомо, що навіть максимально можливе усунення бронхообструкції не завжди дає змогу сповна досягти поставленої мети.

Концепція формування системного запалення у хворих на ХОЗЛ з'явилась відносно недавно [5]. На ранніх етапах захворювання запалення найчастіше виникає у разі інгаляції тютюнового диму і може бути зворотним. Проте з часом воно набуває хронічного (персистуючого) перебігу навіть за умов припинення куріння. Попри те, що в патологічний процес здебільшого залучаються дрібні бронхи та бронхіоли, активне запалення може спостерігатися і у бронхах великого калібру, а також у легеневій паренхімі та легеневих судинах [10]. Системне запалення за стабільного перебігу ХОЗЛ продемонстрували під час мета-аналізу W.Q. Gan та співавтори [17], котрі розглянули результати 14 досліджень маркерів системного запалення при ХОЗЛ. Показано значне підвищення рівня показників С-реактивного протеїну, фібриногену, туморнекротичного фактора-альфа. До того ж вираженість запальної реакції невпинно підвищувалась з прогресуванням хвороби, тобто з посиленням бронхообструкції.

Одним із ключових питань в еволюції стратегії лікування хворих на ХОЗЛ є визначення ролі інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС). Так, у міжнародному дослідженні ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) доведено, що ІГКС не впливають негативно на ОФВ₁,

до того ж вони зменшують частоту загострень, сповільнюють погіршення загального стану хворих [12]. Результати ретроспективних досліджень свідчать, що ІГКС зменшують ризик смертності [13—16]. Усі ці дані дали підстави включити кортикостероїди у стандарти лікування хворих на ХОЗЛ високих стадій (III та IV) [10].

Щодо вибору бронходилатаційної терапії, то доведено ефективність як симпатоміметиків, так і холінолітиків, причому з II стадії захворювання — препаратів довготривалої дії. Останнім часом фахівці висловлюють доволі оптимістичні погляди з огляду на результати тривалого застосування тіотропію броміду [6, 9, 11]. Виявлено надзвичайно важливі додаткові небронходилатаційні ефекти бета-2-агоністів тривалої дії: інгібіція проліферації та вивільнення нейропептидів; підсилення мукоцилярного кліренсу, секреції сурфактанту, слизу та ліпідів; інгібіція пропотівання протеїнів плазми; вазодилатація. Саме тому ці препарати внесено до групи лікарських засобів першої лінії як у міжнародних, так і в національних рекомендаціях [4].

Досить перспективною при тяжких формах ХОЗЛ є комбінована терапія, зокрема ІГКС та бета-2-агоністи тривалої дії. У дослідженні TRISTAN (TRial of inhaled STeroids ANd long-acting 2-agonists) було показано, що комбінована терапія препаратом «Серетид» позитивно впливає на стан хворих, поліпшує бронхіальну прохідність, самопочуття, якість життя пацієнтів [8]. Дослідження TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) виявило вплив комбінованої терапії на рівні смертності та виживання [18].

Таким чином, нові терапевтичні напрямки при ХОЗЛ дають змогу досягти як зменшення проявів задишки, так і стратегічної мети — поліпшення якості життя хворих, уникнення тяжких наслідків (загострення, госпіталізації).

Мета дослідження — оцінити клінічну ефективність та ступінь безпечності застосування комбінованого препарату «Форакорт®» (Cipla, Індія), до складу якого входить ІГКС будесонід та бета-2-

агоніст тривалої дії «Форакорт», у разі 8-тижневого курсу лікування хворих на ХОЗЛ, а також визначити вплив цього засобу на функцію зовнішнього дихання, стан дихальних м'язів та показник якості життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 35 хворих на ХОЗЛ III стадії (діагноз та стадію ХОЗЛ встановлено згідно з наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року), котрі, незважаючи на рекомендації лікарів щодо прийому ІГКС, попередньо вживали лише комбінований бронходилататор («Беродуал Н», Boehringer Ingelheim, Німеччина, по 6—12 інгаляційних доз на добу). Було проведено рандомізацію, згідно з якою до основної групи (група 1) увійшли 17 хворих, котрим призначили «Форакорт» (формотерол 6 мкг на дозу + будесонід 200 мкг на дозу) по 1 інгаляційній дозі двічі на добу, а до групи порівняння (група 2) — 18 пацієнтів, котрі продовжили приймати «Беродуал Н». У дослідження не включали хворих із тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, செவ்வீவீடீநீதீт

У 1-й групі середній вік хворих становив ($62,4 \pm 4,2$) року; чоловіків було 14, жінок — 3; середня тривалість захворювання — ($16,3 \pm 3,9$) року. За ставленням тютюнокуріння хворі розподілилися так: 12 були активними курцями в минулому або лишилися ними й тепер (всі чоловіки), стаж куріння — ($39,4 \pm 4,0$) року, індекс «пачка/рік» — $31,2 \pm 4,1$; 5 хворих ніколи не мали цієї звички. На шкідливий професійний (виробничий) чинник вказали 4 хворих. Середній показник $ОФВ_1$ у пацієнтів 1-ї групи дорівнював ($38,2 \pm 4,3$) % до належної величини, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ — $37,7 \pm 3,1$.

До 2-ї групи увійшли 14 чоловіків та 4 жінки, середній вік — ($65,6 \pm 3,7$) року; тривалість ХОЗЛ — ($16,6 \pm 4,8$) року. Курців було 14 (12 чоловіків та 2 жінки); стаж куріння — ($35,5 \pm 6,7$) року, індекс «пачка/рік» — $28,2 \pm 4,5$. Шість пацієнтів цієї групи вказували в анамнезі на виробничий чинник. Показники вентиляційної функції були такими: $ОФВ_1$ — ($39,4 \pm 3,1$) % до належної величини, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ — $39,8 \pm 3,3$.

Ефективність терапії оцінювали до включення хворих у дослідження та через 4 і 8 тиж за клінічною симптоматикою, показниками функцій зовнішнього дихання, дихальних м'язів, характеристикою якості життя.

Клінічну симптоматику оцінювали за 4-бальною шкалою кашлю та шкалою задишки MRC [1].

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), $ОФВ_1$, індекс Тіффно ($ОФВ_1/ФЖЄЛ$), пікова об'ємна швидкість видиху ($ПОШ_{вид}$)) досліджували методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік-об'єм» за допомогою апарата Master Screen Body/Diff (Jager, Німеччина). Усі показники обчислювали у відсотках до належних величин, які розраховували за Knudson (1983). Спірометрію проводили вранці натще.

Функцію дихальних м'язів оцінювали методом оклюзійної спірометрії (пневмотонометрії) за допомогою додаткового пристрою до комп'ютерного спірографа Master Screen Body/Diff (Jager, Німеччина). Стан функції респіраторних м'язів визначали за основними загальноприйнятими показниками — $P_{I\max}$ (максимальний тиск у ротовій порожнині на вдихові) та $P_{E\max}$ (максимальний тиск у ротовій порожнині на видиху) [2, 6, 9].

Про якість життя свідчили результати «Респіраторної анкети клініки Святого Георгія» (Sent George Respiratory Questionnaire (SGRQ)), яка складається із 76 запитань, згрупованих у 3 шкали: «симптоми» (суб'єктивна оцінка стану, зумовленого ступенем вираженості ХОЗЛ), «активність» (суб'єктивна оцінка ступеня обмеження фізичної активності внаслідок ХОЗЛ), «вплив» (суб'єктивна оцінка ступеня психологічних проблем, зумовлених ХОЗЛ). Визначали також «сумарний показник» (суб'єктивна оцінка ступеня загального дистресу) [3, 7]. Анкету, методику та всі права на її використання в Україні надав нам розробник — професор P.W. Jones.

Безпечність застосування препарату оцінювали за виникненням у хворих побічних ефектів.

Статистичне оброблення результатів виконано за допомогою стандартного пакета функцій «MS Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

До включення у дослідження кашель як один із виявів запалення дихальних шляхів (здебільшого великих бронхів) у всіх хворих був невираженим та становив ($0,78 \pm 0,11$) і ($0,76 \pm 0,13$) бала у групах 1 та 2 відповідно ($P > 0,05$). Через 4 тиж лікування у пацієнтів 1-ї групи вираженість кашлю значно зменшилась ($P < 0,05$), а через 8 тиж лишився тільки незначний кашель (по 1 балу) у 2 випадках (11,8%). У хворих 2-ї групи за увесь період спостереження кашель не змінився.

Задишка до включення у дослідження була вираженою у всіх хворих та становила ($3,22 \pm 0,41$) і ($3,20 \pm 0,37$) бала у хворих груп 1 та 2 відповідно ($P > 0,05$). Через 4 тиж лікування у пацієнтів групи 1 вираженість задишки зменшилась ($P < 0,05$), позитивний ефект зберігався і через 8 тиж терапії. У хворих групи 2 за увесь період спостереження задишка змінювалась незначно.

Динаміку клінічних показників наведено в табл 1.

У пацієнтів 1-ї групи через 4 тиж лікування «Форакортом» спостерігалася позитивна динаміка показників ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, $ПОШ_{вид}$ та індексу Тіффно ($ОФВ_1/ФЖЄЛ$). Проте через 8 тиж зріст лише щодо $ПОШ_{вид}$. Рівні $ОФВ_1$, ФЖЄЛ та індексу Тіффно утримувалися. У хворих 2-ї групи загалом показники ФЗД були стабільними протягом усього періоду спостереження (табл. 2, 3).

До початку дослідження у хворих обох груп були значно ослаблені дихальні м'язи, інспіраторна група — більше виражено (табл. 4). Призначення хворим 1-ї групи «Форакорту» сприяло позитивній динаміці показників.

Таблиця 1. Динаміка кашлю та задишки у обстежених хворих, бали

Група	Кашель			Задишка		
	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж
1-ша	0,78 ± 0,11	0,48 ± 0,09*	0,18 ± 0,10*	3,22 ± 0,41	2,13 ± 0,22*	2,10 ± 0,24*
2-га	0,76 ± 0,13	0,77 ± 0,12	0,75 ± 0,12	3,20 ± 0,37	3,18 ± 0,33	3,19 ± 0,36

Примітка. * Достовірність змін порівняно з періодом до включення у дослідження ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка показників ФЖЄЛ та ОФВ₁ у хворих на ХОЗЛ

Група	ФЖЄЛ			ОФВ ₁		
	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж
1-ша	62,4 ± 4,2	72,6 ± 4,1*	74,1 ± 5,0*	32,2 ± 3,0	44,9 ± 3,5*	45,2 ± 3,7*
2-га	64,4 ± 3,8	67,1 ± 4,4	66,3 ± 4,6	33,5 ± 3,2	36,1 ± 3,1	35,8 ± 3,4

Примітка. * Достовірність змін порівняно з періодом до включення у дослідження ($P < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка показників ПОШ_{вид} та індексу Тіффно у хворих на ХОЗЛ

Група	ПОШ _{вид}			Індекс Тіффно		
	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж
1-ша	43,4 ± 2,9	53,2 ± 3,2*	59,2 ± 3,3*	51,6 ± 3,7	61,8 ± 3,8*	61,0 ± 4,2*
2-га	40,7 ± 3,0	43,6 ± 3,2	45,9 ± 3,0	52,0 ± 3,3	53,8 ± 3,5	54,0 ± 3,6

Примітка. * Достовірність змін порівняно з періодом до включення у дослідження ($P < 0,05$).

Таблиця 4. Динаміка показників функції дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ

Група	P _I _{max}			P _E _{max}		
	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж
1-ша	54,4 ± 4,9	65,1 ± 4,4*	67,6 ± 4,3*	68,3 ± 5,7	80,3 ± 5,8*	81,6 ± 5,2*
2-га	51,4 ± 4,8	52,6 ± 5,2	55,3 ± 5,0	69,5 ± 5,3	73,6 ± 5,5	72,5 ± 5,8

Примітка. * Достовірність змін порівняно з періодом до включення у дослідження ($P < 0,05$).

Щодо якості життя (табл. 5, 6), то в процесі лікування в групі 1 через 4 тиж показники поліпшилися як у шкалі «симптоми», так і в шкалі «активність»; через 8 тиж вони лишилися відносно стабільними. Найефективнішими були зміни у шкалі «вплив». У групі 2 усі зазначені вище показники істотно не змінювалися.

Під час 8-тижневого курсу лікування хворих на ХОЗЛ III стадії «Форакортом» у 2 хворих (11,8%) спостерігалися побічні ефекти у вигляді дисфонії, що, найімовірніше, пов'язано з топічною дією ІГКС.

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Форакорт» продемонстрував клінічну ефективність під час лікування хворих на ХОЗЛ III стадії 8-тижневим курсом, впливаючи як на бронхообструкцію, так і на вияви запалення. Опосередковано дія препарату спрямована на поліпшення функції дихальних м'язів та впливає на якість життя хворих.

2. Позитивна клініко-функціональна динаміка стану хворих спостерігалася вже через 4 тиж лікування «Форакортом» і зберігалася на досягнутому

Таблиця 5. Динаміка показника якості життя (за шкалами «симптоми» та «активність») у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування, бали

Група	Симптоми			Активність		
	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж
1-ша	58,9 ± 4,9	43,4 ± 3,8*	40,2 ± 3,3*	48,1 ± 4,2	42,6 ± 4,8	39,8 ± 3,4*
2-га	58,8 ± 4,1	57,7 ± 4,2	58,6 ± 4,7	46,9 ± 4,0	47,6 ± 4,3	48,1 ± 4,4

Примітка. * Достовірність змін порівняно з періодом до включення у дослідження ($P < 0,05$).

Таблиця 6. Динаміка показника якості життя (за шкалами «вплив» та «сума») у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування, бали

Група	Вплив			Сума		
	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж	До включення	Через 4 тиж	Через 8 тиж
1-ша	41,1 ± 2,9	30,9 ± 2,4*	29,4 ± 3,3*	49,7 ± 4,5	39,3 ± 4,8*	39,0 ± 4,2*
2-га	40,2 ± 2,7	42,3 ± 2,2	41,8 ± 3,0	49,8 ± 4,3	47,9 ± 4,5	48,1 ± 4,7

Примітка. * Достовірність змін порівняно з періодом до включення у дослідження ($P < 0,05$).

рівні через 8 тиж, що може бути важливим фактором для контролю прогресування ХОЗЛ.

3. «Форакорт» добре переносять хворі. Побічні ефекти у вигляді дисфонії потребують застосуван-

ня методів її профілактики (полоскання рота, використання спейсерів).

4. «Форакорт» можна рекомендувати як препарат вибору для лікування хворих на ХОЗЛ III стадії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авгеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах).— М.: Атмосфера, 2003.— 24 с.
2. Зильбер А.П., Раввин М.С., Тарасов А.Н. Оценка инспираторной активности по индексу P100 в пульмонологии // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С. 24—27.
3. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик и др. // Клин. медицина.— 2000.— № 2.— С. 10—13.
4. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень: Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.
5. Феценко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн.— 2002.— № 1.— С. 5—10.
6. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / Van Noord J.A. et al. // Thorax.— 2000.— N 55.— P. 289—294.
7. Borzone G., Cienfuegos M.L., Levia A. Maximal inspiratory pressure in patients with COPD: peak versus sustained pressure // Eur. Resp. J.— 2003.— Vol. 22, N 45.— P. 496—497.
8. Combined Salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized con-

trolled trial. TRISTAN (TRial of inhaled STeroids ANd long-acting 2-agonists) study group / Calverley P. et al. // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 449—456.

9. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD / O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J.— 2004.— N 23.— P. 832—840.

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Update 2005. GOLD website (www.goldcopd.com).

11. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium / Vincken W. et al. // Eur. Respir. J.— 2002.— N 19.— P. 209—216.

12. Sin D.D., Man S.F.P. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? // Eur. Respir. J.— 2003.— Vol. 21.— P. 1—7.

13. Sin D.D., Tu J.V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2001.— Vol. 164.— P. 580—584.

14. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice / Soriano J.B. et al. // Eur. Respir. J.— 2002.— Vol. 20.— P. 819—825.

15. Survival of COPD patients exposed to inhaled corticosteroids / Mapel D.W. et al. // Chest.— 2002.— Vol. 122 (4).— P. 74.

16. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial / Burge P.S. et al. // BMJ.— 2000.— Vol. 320.— P. 1297—1303.

17. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis / Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D // Thorax.— 2004.— Vol. 59.— P. 574—580.

18. The TORCH Study Group. The TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) survival study protocol // Eur. Respir. J.— 2004.— Vol. 24.— P. 206—210.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ФОРАКОРТ» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Т.А. Перцева, Л.И. Конопкина, Е.В. Мироненко

Представлены результаты терапии «Форакортом» (Cipla, Индия) у больных хроническим обструктивным заболеванием легких III стадии. Оценена клиническая динамика состояния больных, результаты исследования функции внешнего дыхания, окклюзионной спирометрии, показатели качества жизни по анкете Святого Георгия. Показана безопасность и клиническая эффективность применения «Форакорта» 8-недельным курсом.

EXPIRIENCE OF FORACORT USE IN THE TREATMENT OF COPD PATIENTS

T.O. Pertseva, L.I. Konopkina, O.V. Myronenko

The results of Foracort (Cipla, India) use in the treatment of patients with III stage COPD are presented in the article. The clinical dynamics of the patients' state has been assessed, as well as the results of pulmonary function testing, investigation of respiratory muscle strength and St. George Respiratory Questionnaire. The data demonstrated the safety and clinical efficacy of the using of Foracort in 8-week trial.