

на правах рукописи

Гавришина Елена Валериевна

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПИИ,
НАПРАВЛЕННОЙ НА ПОДДЕРЖАНИЕ КОНТРОЛЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ
АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград — 2012

Работа выполнена в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Научный руководитель:	Архипов Владимир Владимирович доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Дубина Диляра Шагидуллаевна Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии Астраханской государственной медицинской академии Минздрава России Хохлов Александр Леонидович Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии Минздрава России
Ведущее учреждение:	ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2013 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор биологических наук., профессор

Бугаёва Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Основной целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контроля заболевания, то есть устойчивого состояния, при котором симптомы БА минимально выражены или отсутствуют, а риск обострений и госпитализаций близок к нулю (Riddel, 2009; GINA, 2011). Контроль БА у большинства больных требует проведения постоянной поддерживающей терапии, однако назначение тех или иных лекарственных средств само по себе еще не гарантирует успеха в достижении поставленной цели. Имеющиеся на сегодня национальные и международные рекомендации по терапии БА предусматривают использование нескольких альтернативных схем лечения, ни одна из которых не является универсальной. Кроме того, врачи нередко допускают ошибки при оценке уровня контроля БА, что приводит к неверным оценкам эффективности лечения и ошибкам в выборе терапии.

По состоянию на 2007 г. медицинские расходы, связанные с оказанием медицинской помощи больным БА оценивались на уровне 8,5 млрд. рублей в год, причем большая часть этих расходов оплачивалась за счет программ обязательного медицинского страхования и льготного лекарственного обеспечения (отчет «Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и ХОБЛ в РФ», 2010). Таким образом, достижение контроля БА следует рассматривать не только в качестве важной медицинской проблемы, но и проблемы организации и экономики здравоохранения.

Из сказанного вытекает необходимость изучения уровня контроля БА в популяционных исследованиях с использованием дополнительных методов оценки контроля, таких как валидизированные опросники. Сопоставление полученных результатов с характером и качеством проводимого лечения, позволяет выбрать более оптимальные схемы поддерживающей терапии БА для реальной российской практике. Несмотря на высокую актуальность, исследований, посвященных этой проблеме, в РФ все еще крайне недостаточно (Чучалин, 2003; 2006).

Цели исследования

Основной целью исследования являлась оценка уровня контроля БА у пациентов в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации и сравнение уровней контроля, достигаемых при использовании различных подходов к терапии (рутинная терапия, применение комбинированных препаратов, терапия единым ингалятором). Дополнительной целью стала сравнительная оценка чувствительности и специфичности различных методов оценки (применение опросников, мнение врача и пациента) контроля БА.

Задачи исследования

1. Оценить уровень контроля БА в популяции амбулаторных больных с использованием:
 - а) клинической врачебной оценки,
 - б) оценки по опроснику АСТ (Asthma Control Test),
 - в) оценки по опроснику АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire),
 - г) самооценки больного.
2. Сопоставить результаты, полученные разными методами оценки уровня контроля БА, с оценкой контроля БА по критериям GINA, определив тем самым их чувствительность и специфичность.
3. Оценить характер проводимой фармакотерапии и выявить наиболее часто используемые варианты назначений для их последующего сопоставления.
4. Сравнить степень контроля БА в зависимости от проводимой фармакотерапии.
5. Выявить проблемы, связанные с оценкой контроля БА в реальной клинической практике и предложить рекомендации по применению методов оценки контроля БА.

Научная новизна полученных результатов

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке было проведено фармакоэпидемиологическое исследование по оценке контроля БА в условиях амбулаторной практики, в зависимости от характера проводимой терапии и методов, применяемых для оценки. Впервые на российской популяции больных проведено сравнительное исследование чувствительности и специфичности оценок, полученных при использовании опросников АСТ и АСQ-5.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Проведенный анализ дал убедительные аргументы в пользу более широкого применения специализированных опросников по оценке контроля БА в реальной клинической практике. Исследование позволяет обосновать преимущества опросника АСQ-5 по сравнению с АСТ для российской популяции больных, в т.ч. при планировании клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, а также при экспертизе протоколов клинического исследования, в качестве скрининговых программ оценки гомогенности групп пациентов в зависимости от уровня контроля БА, и, следовательно, для коррекции фармакотерапии в процессе исследования или подбора доз исследуемых препаратов, а также для оценки достижения контроля БА на фоне исследуемых препаратов. Также работа подтверждает ранее проведенные исследования, свидетельствующие о том, что более высокий уровень контроля БА достигается в реальной практике при использовании фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и β_2 -агонистов длительного действия. Таким образом, полученные данные позволяют научно обосновать подходы к оптимизации оценки контроля БА и тактики выбора лечения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Фармакотерапия БА в Российской Федерации в условиях амбулаторной практики требует оптимизации с целью достижения максимального уровня контроля заболевания. Большая часть пациентов не получает адекватного лечения и не достигает контролируемого течения БА.
2. Использование специализированных опросников позволяет в 2.2 раза точнее выявлять больных с неконтролируемой БА и избежать систематической ошибки, связанной с тем, что врачи в 42 % случаев оценивают уровень контроля лучше, чем это есть на самом деле.
3. Чувствительность идентификации неконтролируемого течения астмы при помощи опросника АСQ-5 составляет 81,3 % по сравнению с 72,4 % при использовании теста АСТ (специфичность методов составила 92,0 % и 95,8 % соответственно). Опросник АСQ-5 по сравнению с АСТ обладает более высокой

согласованностью с характеристиками контроля БА по критериям GINA.

4. Для достижения контроля БА наиболее важное место должно отводиться фиксированным комбинациям иГКС и β_2 -агонистов длительного действия.

Внедрение результатов в практику здравоохранения

Материалы исследования применяются:

- в работе Центра клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;
- в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- при проведении экспертных работ по заданиям Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках предрегистрационной экспертизы протоколов клинических исследований, в т.ч. международных мультицентровых клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы, в т.ч. фиксированных комбинаций иГКС и β_2 -агонистов длительного действия;
- в методических рекомендациях «Подготовка текста инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения» МР № 2-06/03/09-2012, Москва 2012; «Общие принципы проведения клинических исследований» МР № 10-02/02/10-2012, Москва 2012; «Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)» МР № 11-02/02/10-2012, Москва 2012; «Клинические исследования лекарственных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы» (проект).

Сведения об апробации результатов работы

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на:

1. XXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Уфа, 2011);
2. XX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010);
3. республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии» (Улан-Удэ, 2011);
4. расширенном межсекционном заседании ученого совета ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, создании плана и протокола исследования, автором проводилась статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в т.ч. 2 статьи в иностранном журнале и 5 статей в журналах, из перечня рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций определенных Высшей аттестационной комиссией.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 150 источников, в том числе 82 иностранных авторов. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 24 рисунками, 2 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Протокол исследования предусматривал конфиденциальность и защиту персональных данных пациентов на всех этапах работы с данными и был одобрен независимым этическим комитетом.

Популяция исследования: в исследование включался любой больной БА старше 18 лет, уже получавший ранее терапию по поводу своего заболевания и подписавший письменное информированное согласие на анкетирование и последующую обработку своих персональных данных. Критерием невключения в исследование было обострение БА по мнению лечащего врача.

Набор больных проводился с ноября 2010 г. по май 2011 г. и был прекращен после включения в исследование 1000 пациентов.

По дизайну исследование являлось наблюдательным, неинтервенционным, ретроспективным, многоцентровым, проведенным путем анкетирования пациентов в 26 амбулаторных ЛПУ в 12 городах РФ.

Проводилась оценка уровня контроля БА в реальных условиях, среди пациентов, посещающих лечебные учреждения, как в целом, так и по отдельным видам применяемой терапии. Наряду с этим предполагалось сравнить восприятие контроля над астмой у больных с оценкой, проводимой лечащим врачом по критериям GINA и по опросникам ACQ-5 и АСТ. В ходе исследования мы также пытались выявить клинические и фармакотерапевтические факторы, которые оказывают влияние на степень контроля над симптомами и шансы достижение общего контроля над заболеванием.

Пациентам предлагалось самостоятельно (без участия лечащего врача) заполнить русскоязычную версию опросника — Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ-5) [Juniper EF et al, 1999] и русскоязычную версию теста по контролю астмы — Asthma Control Test (ACT) [Nathan RA et al, 2004], а также анкету, которая содержала:

1. вопросы для оценки уровня контроля симптомов БА по критериям GINA [Juniper EF et al, 1999];
2. вопросы, уточняющие число обострений, госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью в течение последнего года;

3. вопросы по самооценке пациента контроля БА и эффективности своего лечения.

Кроме того, в соответствии с существующей практикой ведения больных БА, проводилась спирометрия.

Данные по тяжести течения БА, продолжительности заболевания, объеме и характере фармакотерапии предоставлялась лечащим врачом, который помимо этого, должен был оценить еще уровень контроля БА на основании результатов собственного опроса больного и данных спирометрии. Согласно протоколу исследования такая оценка должна была производиться по критериям GINA. Так же врачу предлагалось оценить эффективность проводимой фармакотерапии. Для оценки контроля над симптомами врачи так же должны были использовать критерии GINA, которые вошли в национальные рекомендации по диагностике и лечению астмы [А.Г. Чучалин, 2009]. Протокол исследования не предусматривал для врачей специальных процедур по оценке уровня контроля над астмой: предполагалось, что врачи будут проводить оценку контроля так же, как они это делают в своей практике.

Исследование не предусматривало изучение комплайнса, так как ретроспективная оценка не позволяет получить достоверные сведения о комплаентности больных и дает ложно завышенные результаты [Chung KF, Naya I., 2000].

В качестве основных переменных в исследовании применялись:

1. доля пациентов, достигших контроля симптомов БА по критериям GINA;
2. доля пациентов, достигших общего контроля БА (контролируемая БА на момент осмотра и отсутствие любых обострений заболевания в течение предшествующего года).

Данные по характеру проводимой терапии и доля пациентов с различным уровнем контроля БА рассчитывались и обрабатывались с применением методов описательной статистики. Результаты тестов ACQ-5 и АСТ интерпретировались согласно критериям, приведенным в Таблица 1. Доли больных, достигших контроля над БА, по данным альтернативным методов оценки контроля сравнивались при помощи теста Фишера.

Таблица 1. Интерпретация результатов, полученных при использовании опросника АСQ-5 и теста АСТ

Индексы контроля БА	Уровень контроля БА по критериям GINA		
	Контроль	Частичный контроль	Неконтролируемая астма
АСТ	≥ 20	19–16	≤ 15
АСQ-5	$\leq 0,75$	0,75–1,5	$\geq 1,5$

Также было произведено вычисление коэффициента согласия (Cohen's kappa) для частоты совпадений оценки контроля БА по опросникам с критериями GINA.

Мы оценивали шансы достижения контроля БА в подгруппах больных, отличавшихся по характеру и объему терапии. Для этого больные с умеренным и тяжелым течением БА были разделены на 4 группы:

1. больные, получавшие рутинную терапию (любой ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС) и бронхолитик короткого действия для купирования симптомов);
2. больные, получавшие свободные комбинации иГКС и β_2 -агонисты длительного действия в виде различных ингаляторов, а также бронхолитик короткого действия для купирования симптомов;
3. больные, получавшие фиксированные комбинации: иГКС и β_2 -агонист длительного действия в одном ингаляторе (коммерческие названия Серетид или Серетид Мультидиск, аэрозоль для ингаляций дозированный или порошок для ингаляций дозированный, производства Glaxo Wellcome Production, Франция и Glaxo Wellcome UK Limited, Великобритания соответственно, Симбикорт Турбухалер, порошок для ингаляций дозированный, производства AstraZeneca AB, Швеция, и Фостер, аэрозоль для ингаляций дозированный, производства Chiesi Farmaceutici S.p.A., Италия [Госреестр лекарственных средств, 2011]) плюс бронхолитик короткого действия для купирования симптомов;
4. больные, получавшие комбинацию будесонид/формотерол как в качестве средства базисной терапии, так для купирования

симптомов БА в режиме «по требованию» — так называемая «терапия единым ингалятором» или SMART¹.

Отсутствие различий в уровне контроля между пациентами, получавшими различное лечение, было принято за нулевую гипотезу. Для сравнения шансов достижения контроля над симптомами и общего контроля БА в этих группах применялись тест Фишера и оценка отношения шансов. Для парных сравнений различных переменных использовался тест Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование и анализ было включено 1000 больных из 12 городов России. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 50 лет (от 18 до 85 лет). 29 % процентов популяции исследования составили мужчины. Средняя продолжительность заболевания составляла 12,9 лет (от 1 года до 75 лет). На момент включения в исследование все больные получали поддерживающую терапию лечение по поводу бронхиальной астмы не менее 1 года, в среднем — 9,7 лет (от 1 до 61 года).

Тяжелое течение заболевания отмечалось у 15 % больных, 68 % и 17 % больных имели умеренное и легкое течение заболевания, соответственно. 165 больных (16,5 % от общего числа) имели инвалидность по поводу БА, 56,9 % участников исследования работали, 6,2 % — учились, еще 5,9 % участников назвали себя безработными, а 31 % — получали пенсию по старости.

71 % участников исследования никогда не курили, 19,2 % были курильщиками в прошлом, а 9,8 % продолжали курить в настоящее время.

В изучаемой популяции общий контроль над БА (контроль над симптомами и отсутствие обострений в течение последнего года) был достигнут в 13,4 % случаев. У больных с легким течением заболевания общий контроль отмечался в 20 % случаев, а при умеренной и тяжелой БА — в 12 % и 9 % случаев соответственно.

72,7 % больных сообщили, что регулярно принимают препараты для поддерживающей терапии, у 14,9 % были перерывы в приеме препаратов из-за отсутствия препарата в аптеке, 13,7 % сообщили,

¹ Symbicort Maintenance and Reliever Therapy

что принимают препараты для поддерживающей терапии только при ухудшении состояния.

Наиболее распространенным видом терапии было назначение фиксированных (46 % пациентов) и свободных (11 % пациентов) комбинаций иГКС и β_2 -агонистов длительного действия. В 21 % случаев применялась монотерапия иГКС, еще 11 % пациентов получали только бронхолитики (Рисунок 1). Среди комбинированных средств преобладала комбинация будесонид/формотерол (53 % от всех фиксированных комбинаций) и салметерол/флутиказон (31 %) (см. Рисунок 2). Распределение различных видов терапии в зависимости от тяжести течения заболевания представлено на рис. 3.

Как видно из данных, представленных на рис. 3, проводимое лечение далеко не всегда соответствовало тяжести заболевания и существующим рекомендациям по фармакотерапии БА, например, у части больных с персистирующей БА не применялись иГКС, а примерно у 1/3 больных с легким течением БА были назначены комбинированные (иГКС и β_2 -агонист длительного действия) препараты.

Рисунок 1. Частота применения различных видов поддерживающей терапии

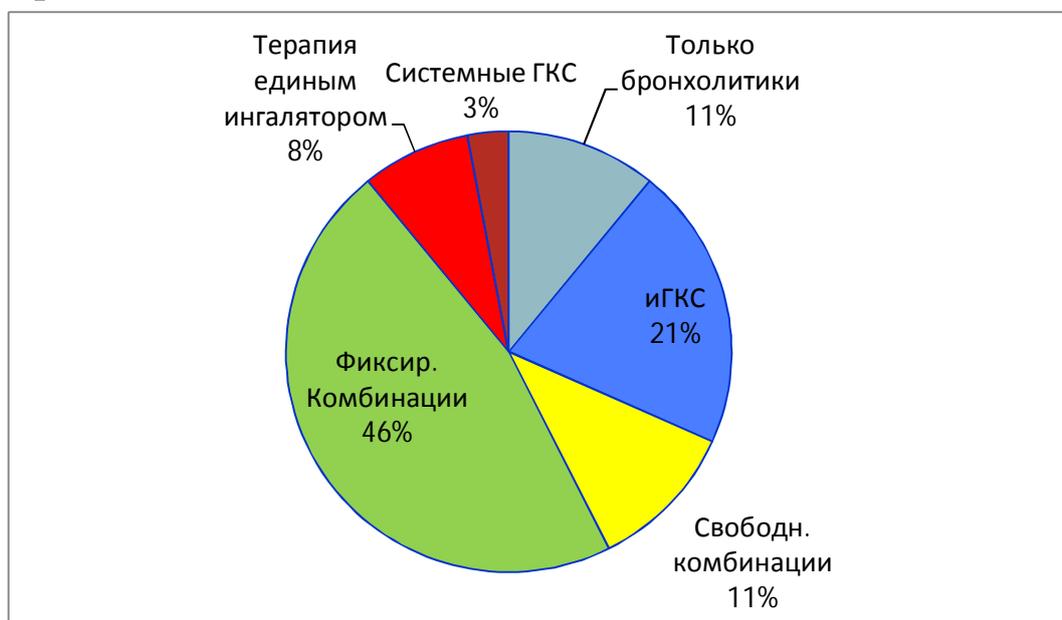


Рисунок 2. Применение фиксированных комбинаций

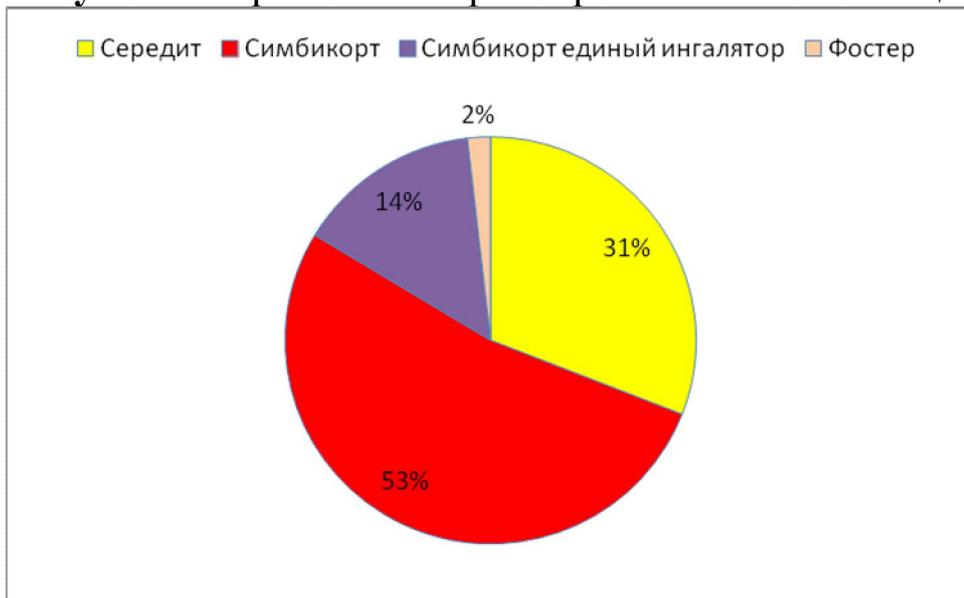
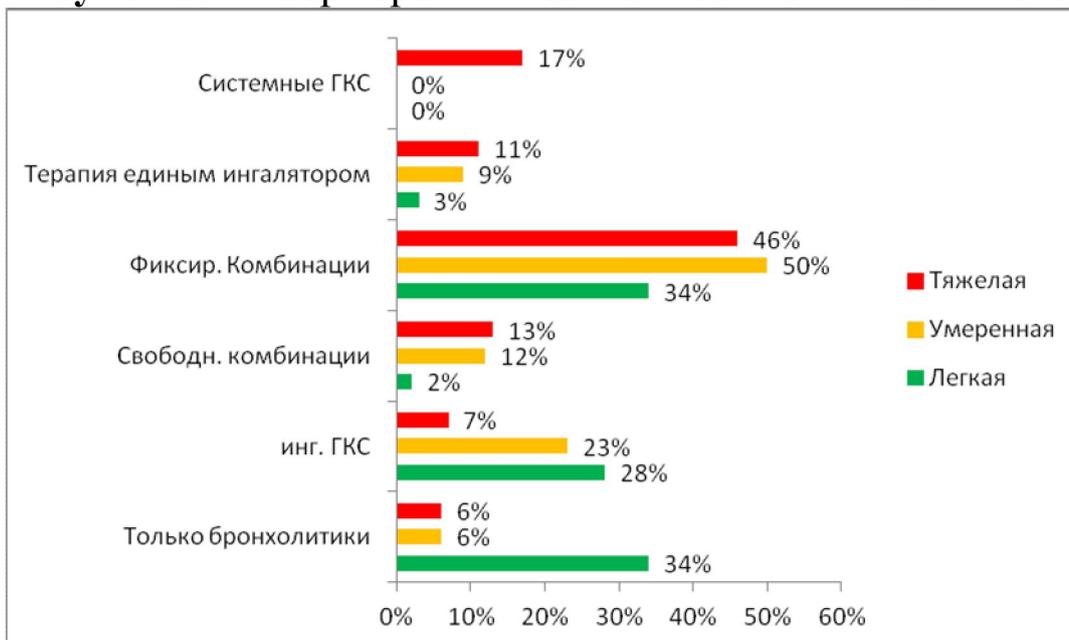


Рисунок 3. Выбор терапии в зависимости от тяжести течения астмы



Поскольку терапия легкой БА предполагает применение только иГКС, то оценка влияния различных видов базисной терапии на уровень контроля проводилась у 834 (83 %) больных с умеренной и тяжелой БА. Для этого больных разделили на 4 группы по характеру проводимой терапии: лечение только ингаляционными ГКС (n=108), назначение свободных (n=457) и фиксированных (n=108) комбинаций иГКС и β_2 -агонистов длительного действия, терапия будесонидом/формотеролом (Симбикортом) в режиме одного ингалятора (n=83). По тяжести БА группы существенно не отличались друг от друга.

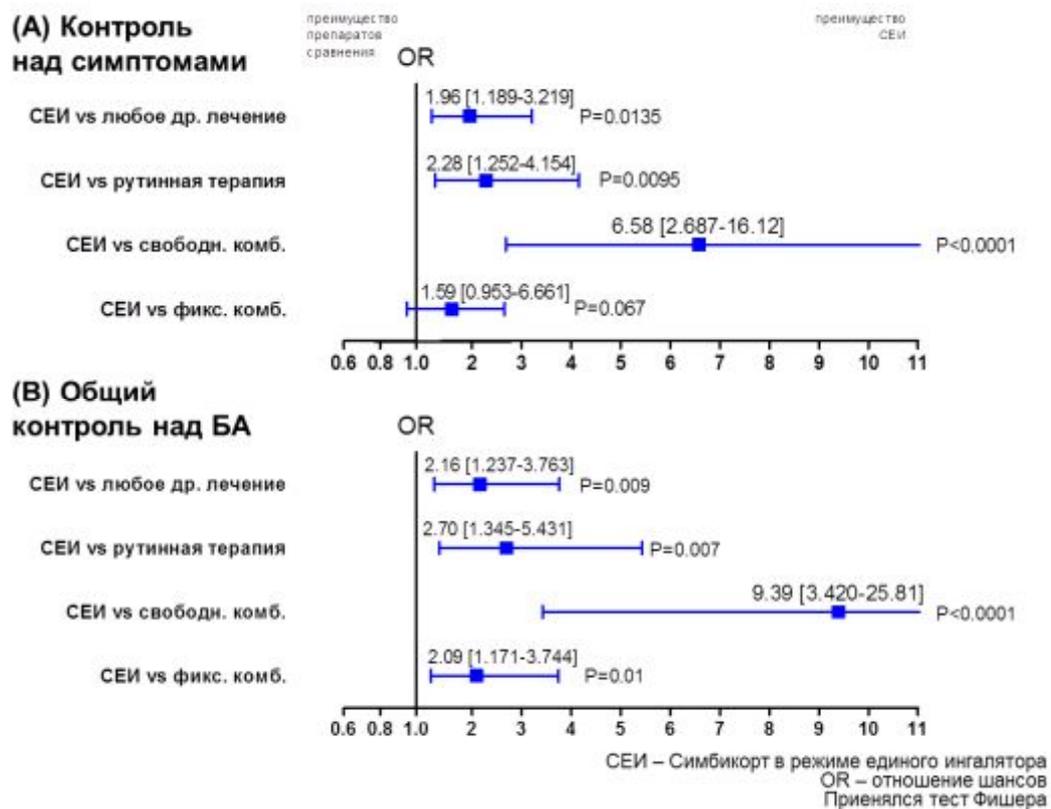
Самые высокие показатели контроля над симптомами БА были отмечены в подгруппе больных, получавших будесонид/формотерол (Симбикорт) в режиме единого ингалятора, то есть и для базисной терапии и для купирования симптомов (рис. 4). В целом, шансы иметь контроль над симптомами БА в группе единого ингалятора оказались на 96 % выше, чем при применении любой другой терапии (OR 1,96 [1,189–3,219]; P=0,0135). При этом не было получено статистически значимых различий в уровне контроля над симптомами при использовании единого ингалятора и лечении фиксированными комбинациями.

Шансы достижения общего контроля БА в группе единого ингалятора оказались примерно в 2 раза выше, чем при любом другом лечении (OR 2,16 [1,237–3,763]; P=0,009). Особенно существенными оказались различия между достижением контроля при применении Симбикорта в режиме единого ингалятора по сравнению с терапией свободными комбинациями (более чем в 9 раз) (рис. 5).

Рисунок 4. Доля больных, которые достигших общего контроля и контроля над симптомами БА на фоне различной базисной терапии



Рисунок 5. Отношение шансов достижения общего контроля БА (А) и контроля над симптомами (В) при использовании Симбикорта в режиме единого ингалятора (СЕИ) по сравнению с другими лечебными подходами



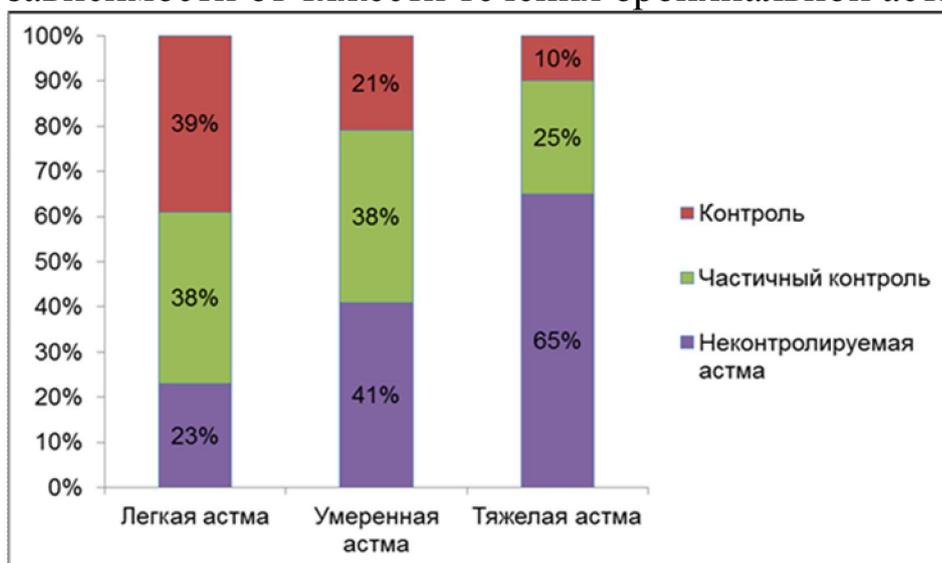
При оценке уровня контроля БА по результатам заполнения опросников пациентами оказалось, что в исследуемой популяции, контроль над симптомами (согласно критериям GINA) был достигнут у 23 % больных. Еще 35 % имели частичный контроль над симптомами.

При оценке в зависимости от тяжести заболевания (рРисунок 6) оказалось, что 65 % больных с тяжелым течением астмы и 41 % с умеренной тяжестью течения имеют неконтролируемую БА.

Обострения БА любой тяжести в течение 1 года, предшествующего опросу, отмечали у себя 63 % пациентов, из которых 43 % отмечали нетяжелые обострения БА, и 20 % — тяжелые обострения заболевания (госпитализация в стационар, обращение за неотложной медицинской помощью). Среднее число госпитализаций в год на 1 больного составило 0,13 [0,0943–0,163]. Из числа работающих и учащихся 10,4 % были вынуждены пропускать работу или учебу вследствие обострений бронхиальной астмы.

Лишь 13,4 % пациентов достигли полного контроля заболевания (контроль симптомов и отсутствие любых обострений астмы за последний год). У пациентов с легким течением заболевания полный контроль достигался в 20 % случаев, а при умеренной и тяжелой астме — в 12 % и 9 % случаев, соответственно.

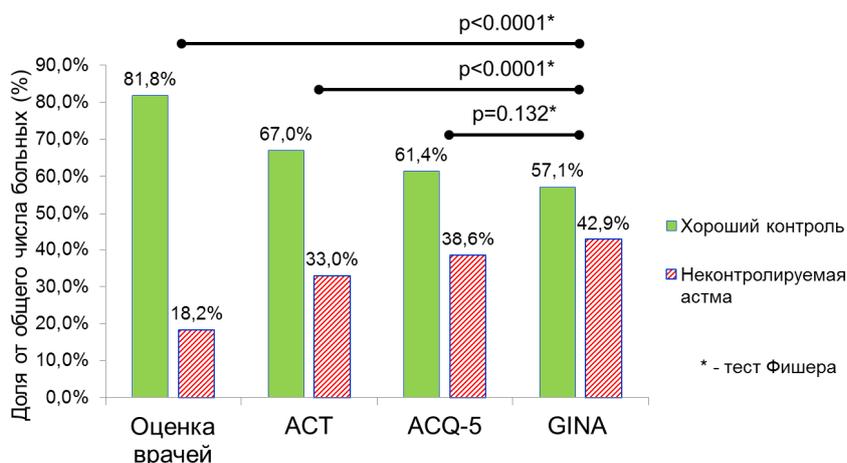
Рисунок 6. Доля больных с разным уровнем контроля симптомов в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы



В ходе исследования контроль над симптомами определялся у одних и тех же больных различными методами: (1) в точном соответствии с критериями GINA (использовались данные, предоставленные больными при ответах на вопросы анкеты, и показатели спирометрии); (2) оценка контроля лечащим врачом; (3) оценка по опроснику АСТ; (4) оценка по опроснику ACQ-5.

В качестве референтного метода была выбрана оценка контроля по критериям GINA. Относительно этого метода наиболее близкие результаты оценки контроля давало применение опросника ACQ-5: уровень хорошо контролируемой БА при оценке по GINA и ACQ-5 статистически значимо не отличался (рис. 7). В тоже время, оценка лечащих врачей и результаты АСТ статистически значимо отличались от оценки по критериям GINA и давали более завышенные результаты контроля над симптомами (рис. 7).

Рисунок 7. Диагностика хорошо контролируемой и неконтролируемой БА разными методами в сравнении с оценкой по критериям GINA



Оценка уровня контроля по критериям GINA совпадала с оценкой по ACQ-5 в 64 % всех случаев, с оценкой по ACT — в 60 % случаев, а с оценкой, данной лечащими врачами, только в 51 % случаев. В отношении диагностики неконтролируемой БА наиболее высокую степень чувствительности демонстрирует ACQ-5, а минимальную — оценка лечащего врача (таб. 2).

Таблица 2. Чувствительность и специфичность оценки неконтролируемой БА

	ACT	ACQ-5	Оценка лечащего врача
Чувствительность	72,4 %	81,3 %	38,6 %
Специфичность	95,8 %	92,0 %	96,4 %
Положительная прогностическая ценность	Результат по ACT ≤ 15 шансы неконтролируемой БА — 91,6 %	Результат по ACQ $\geq 1,5$ шансы неконтролируемой БА — 87,8 %.	Если врач диагностирует отсутствие контроля, шансы неконтролируемой БА составляют 88,5 %
Отрицательная прогностическая ценность	Результат по ACT > 15 — шансы хорошо контролируемо	Результат по ACQ $< 1,5$ — шансы хорошо контролируемой	Если врач диагностирует хороший контроль над БА, шансы

	й БА составляют 82,7 %	БА составляют 86,9 %	хорошего контроля составляют 68,4 %
--	------------------------------	-------------------------	--

При анализе ошибок в определении уровня контроля оказалось, что врачи в большинстве случаев завышают уровень контроля над БА: 86 % всех ошибочных оценок, совершенных врачами при оценке контроля над симптомами, заключались в диагностике более высокого контроля по сравнению с критериями GINA (таб. 3). Ошибки при использовании АСТ так же в 90 % случаев показывали завышенный уровень контроля. Оценки, выполненные по АСQ-5, оказались не только ближе к критериям GINA, но и были лишены систематической погрешности в сторону ложного завышения уровня контроля.

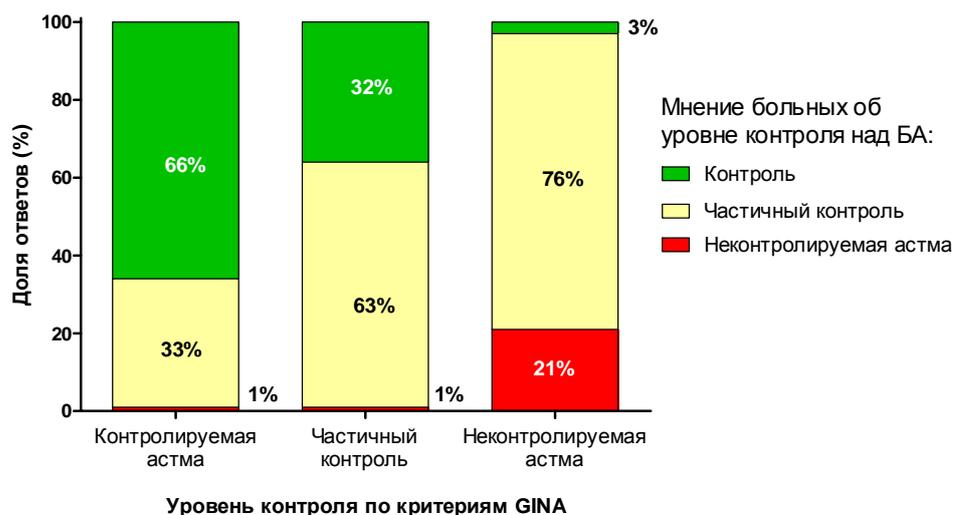
Коэффициент согласия (Cohen' s kappa) для частоты совпадений с критериями GINA при оценке контроля БА с использованием теста АСТ составил 0,544 (ДИ 0,508–0,579), по опроснику АСQ-5 — 0,584 (ДИ 0,548–0,621), при оценке врачами — 0,374 (ДИ 0,338–0,411).

Таблица 3. Ошибки в оценке контроля над БА.

Оценка контроля над астмой	Методы оценки контроля		
	Оценка врачами	АСТ	АСQ-5
Оценка соответствует критериям GINA (в % к общему числу тестов)	51	60	64
Оценка дает более высокий уровень контроля, чем критерии GINA (в % к общему числу тестов)	42	36	20
Оценка дает более низкий уровень контроля, чем критерии GINA (в % к общему числу тестов)	7	4	16

Анкетирование выявило склонность больных существенно преувеличивать уровень контроля над БА. Например, среди пациентов с неконтролируемой БА 76 % опрошенных расценивали свое состояние как частичный контроль, а среди больных с частичным контролем над заболеванием более трети больных заявили, что БА у них полностью контролируется (рис. 8).

Рисунок 8. Самооценка больными уровня контроля над БА



Таким образом, можно сделать вывод о том, что мнение больного о контроле БА не должно использоваться врачом в качестве инструмента оценки состояния пациента, а шкалы и индексы, в которых пациентов просят оценить свой уровень контроля БА (например, АСТ) могут отличаться систематической погрешностью в сторону завышения степени контроля.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов, посещающих амбулаторные ЛПУ, большинство (83 %) составляют пациенты с умеренной и тяжелой БА, при этом более половины из них это пациенты с неконтролируемой астмой. Только 23 % пациентов в условиях реальной практики достигают контроля над симптомами БА, а полный контроль над заболеванием (контроль симптомов и отсутствие любых обострений астмы за последний год) отмечается лишь в 13 % случаев.
2. Пациенты значительно переоценивают как уровень контроля, так и эффективность своего лечения. Только в 21 % случаев пациенты с неконтролируемой БА расценивают свое состояние, как отсутствие контроля над симптомами. Ориентируясь на мнение больного, врачи зачастую недооценивают тяжесть состояния: в 49 % случаев врачи ошибочно оценивали уровень контроля БА, причем в 42 % случаев врач оценивал уровень контроля выше, чем на самом деле.
3. Использование теста АСТ для оценки контроля БА позволяет наиболее точно оценить контролируемую БА — чувствительность метода при контролируемой БА составила 90,6 %, а специфичность

— 66,4 %, в то время как при неконтролируемой БА чувствительность метода составила 72,4 %, а специфичность — 95,8 %; точность результатов в популяции пациентов с преобладанием неконтролируемой БА будет ниже, чем пациентов с хорошим контролем над симптомами; метод подвержен систематической ошибке. При этом коэффициент согласия (Cohen' s kappa) для частоты совпадений оценки контроля БА с использованием теста АСТ с критериями GINA составил 0,544 (ДИ 0,508–0,579).

4. Оценка контроля БА с использованием опросника АСQ-5 показала, что метод наиболее точно оценивает неконтролируемую БА; чувствительность метода при неконтролируемой БА составила 81,3 %, а специфичность — 92,0 %; преобладание среди тестируемых лиц с плохим контролем не влияет на точность оценки; результат тестирования не подвержен систематической ошибке. При этом коэффициент согласия (Cohen' s kappa) для частоты совпадений оценки контроля БА по опроснику АСQ-5 с критериями GINA составил 0,584 (ДИ 0,548–0,621).
5. Внедрение опросников в клиническую практику лечения и профилактики БА позволит на 15 % увеличить точность оценки контроля и обеспечит более оптимальный выбор фармакотерапии. При этом для российской практики (преобладание больных с недостаточным контролем над БА) оптимальным является применение АСQ-5.
6. Наиболее высокий уровень контроля БА достигается при назначении комбинированной терапии (иГКС и β_2 -агонисты длительного действия) в фиксированных дозах или в режиме единого ингалятора. Шансы достижения общего контроля БА в группе единого ингалятора в 2 раза выше, чем при любом другом лечении (OR 2,16 [1,237–3,763]; P=0,009).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Используя полученные данные о высокой распространенности неконтролируемой БА в популяции российских пациентов, рекомендовать врачам ЛПУ и астма-школ периодически (1 раз в 3 месяца) проводить сплошное анкетирование пациентов с БА для выявления больных с высоким риском обострений.

2. В качестве основного инструмента оценки контроля БА в амбулаторной практике следует применять опросник АСQ-5.
3. Включить в национальные стандарты лечения и профилактики БА оценку по опроснику АСQ-5.
4. Необходимо осуществлять регулярный фармакоэпидемиологический мониторинг терапии больных БА в ЛПУ для идентификации проблемных групп пациентов (с низким уровнем контроля) и последующей оптимизации их терапии.
5. В качестве препаратов выбора для оптимизации терапии у больных с неконтролируемой БА следует применять фиксированные комбинации ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия.
6. При планировании клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, а также при экспертизе протоколов клинических исследований, в качестве оценки скрининговых программ для обеспечения гомогенности групп пациентов в зависимости от исходного уровня контроля БА, и, следовательно, для коррекции фармакотерапии в процессе исследования и подбора доз исследуемых препаратов, или для оценки достижения контроля БА в результате исследуемого лечения, следует применять опросник АСQ-5.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. **Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонология, 2006; №6: с. 94-102.**
2. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. **Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования. Пульмонология, 2006; №2: с. 60-66.**
3. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. **Какая модель базисной терапии бронхиальной астмы является оптимальной для российских больных? Пульмонология, приложение к журналу Consilium-medicum, 2006: с. 23-25.**
4. Tsoi A.N., Gavrishina E.V., Lazareva N.B., Arkhipov V.V. **Efficacy of the using budesonide/formoterol in patients with bronchial asthma (BA): the study of routine clinical practice. European Respiratory**

- Journal, 16 ERS Annual Congress, Volume 28, Supplement 50, September 2006,-P.1486.
5. Tsoi A.N., Arkhipov V.V., Lazareva N.B., Gavrishina E.V. The total control of bronchial asthma (BA)-clinician's and patient's opinion. European Respiratory Journal, 16 ERS Annual Congress, Volume 28, Supplement 50, September 2006,-P.1488.
 6. **Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В., Аверьянов М.Г. Российское многоцентровое наблюдательное исследование эффективности Симбикорта в условиях реальной клинической практики. Русский медицинский журнал, 2006; том. 14, №4: с. 182-187.**
 7. Архипов В.В., Цой А.Н., Гавришина Е.В. Клиническая и экономическая оценка наиболее распространенных в реальной клинической практике моделей базисной терапии бронхиальной астмы. Клиническая медицина. 2007; 85(2): 63-7.
 8. **Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология, 2011.- N 6.-С.87-93.**
 9. Методические рекомендации «Подготовка текста инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения» МР № 2-06/03/09-2012, Москва 2012.
 10. Методические рекомендации «Общие принципы проведения клинических исследований» МР № 10-02/02/10-2012, Москва 2012.
 11. Методические рекомендации «Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)» МР № 11-02/02/10-2012, Москва 2012.
 12. Методические рекомендации «Клинические исследования лекарственных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы» (проект).