

## В. А. Сушко, А. И. Ячник, Л. И. Швайко, К. Д. Базыка, В. А. Ячник, А. С. Рязская ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗДЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО БРОНХОЛИТИКА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И ИНГАЛЯЦИОННОГО КОРТИКОСТЕРОИДА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХОЗЛ

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

### ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗДІЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО БРОНХОЛІТИКА ТРИВАЛОЇ ДІЇ ТА ІНГАЛЯЦІЙНОГО КОРТИКОСТЕРОЇДА У ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ХОЗЛ

В. О. Сушко, А. І. Ячник, Л. І. Швайко, К. Д. Базыка,  
В. А. Ячник, А. С. Рязська

Резюме

**Мета дослідження** — вивчення ефективності роздільного застосування інноваційної форми комбінації інгаляційних препаратів формотеролу фумарату та флутиказону пропіонату, які застосовуються за допомогою одного пристрою (Циклохалер нового покоління), в якості базисної терапії хворих на ХОЗЛ з тяжкою бронхообструкцією.

**Матеріал і методи.** 40 хворих на ХОЗЛ поза загостренням. Середній вік — (67,3 ± 2,9) років, стаж паління — (30,4 ± 4,7) пачко/років, тривалість захворювання — (9,6 ± 1,2) років, кількість загострень за рік — (2,3 ± 0,2). Середній показник FEV1 — (33,7 ± 4,2) % після проби із бронхолітиком. Методи: бодіплетизмографія, дослідження дифузійної здатності легень, газового складу крові, тест із 6-хвилинною ходою, опитувальники mMRC та SF-36. Дослідження проведені тричі: у вихідно-ну стані, після періоду вимивання засобів базисної терапії та після 4-х тижневого лікування.

**Результати.** Роздільне призначення Флутиксону та Зафірону у хворих ХОЗЛ з тяжкою бронхіальною обструкцією дозволяє за нетривалий час досягти задовільних значень показників бронхіальної прохідності і дифузійної здатності легень, сатурації крові, переносимості фізичних навантажень, психоемоційного та фізичного стану. Завдяки новому доставочному пристрою Циклохалер застосування препаратів є нескладним для хворих. Роздільна доставка ДДБА і ІКС через один пристрій дозволяє досягти доброго комплайенсу, відсутні небажані ефекти. Застосування нової інноваційної форми ІКС дозволяє в 2 рази зменшити дозу препарату.

**Висновок.** Роздільне призначення комбінації ДДБА і ІКС через один пристрій може бути рекомендоване до застосування як альтернатива фіксованої комбінації при лікуванні хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, формотеролу фумарат та флутиказону пропіонат, роздільне застосування через один пристрій.

Укр. пульмонолог. журнал. 2015, № 4, С. 13–18.

Сушко Віктор Олександрович

ДУ «Національний науковий центр  
радіаційної медицини НАМН України»

Перший заступник Генерального директора з наукової роботи

Завідувач відділу терапії радіаційних наслідків та

відділу моніторингу стану здоров'я працівників атомної енергетики і промисловості

Доктор мед. наук

119-121, пр. Перемоги, 03115, Київ, Україна

Тел. +(38) 044 48339587, факс 0444092936, e-mail: pulmorad@i.ua

### EFFECTIVENESS OF SEPARATE USE OF INHALED LONG-ACTING BRONCHODILATOR AND INHALED CORTICOSTEROID IN PATIENTS WITH SEVERE COPD

V. O. Sushko, A. I. Yachnik, L. I. Shvaiko, K. D. Bazyka,  
V. A. Yachnik, A. S. Riazhska

Abstract

**Aim of the study** — to evaluate the effectiveness of separate use of inhaled formoterol fumarate and fluticasone propionate, delivered via new generation inhaler Cyclohaler, as a maintenance therapy in COPD patients with severe obstructive air flow limitation.

**Material and methods.** 40 non-exacerbation COPD patients were enrolled. Mean age was (67,3 ± 2,9) years, smoking history — (30,4 ± 4,7) pack/years, disease duration — (9,6 ± 1,2) years, number of exacerbations per year — (2,3 ± 0,2). Mean FEV1 — (33,7 ± 4,2) % post bronchodilator. Bodyplethysmography, lung diffusion test, blood gases, 6-minute walk test, mMRC and SF-36 questionnaires were used. All tests were performed thrice: initially, after wash-out period and after 4-week study treatment.

**Results.** Separate use of Flutixon and Zafiron in COPD patients with severe obstruction helps to achieve fast pulmonary ventilation and diffusion improvement, increase blood oxygenation and exercise tolerability, improve psycho-emotional and physical condition of patients. Due to novel inhaler benefits the use of medications is easy. One inhaler for two drugs improves compliance and decreases the rate of side effects. Novel formulation of inhaled corticosteroid allows two-fold reduce of total daily dose.

**Conclusion:** separate administration of long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid combination via one inhaler could be recommended as an alternative for fixed combination in management of severe COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, formoterol fumarate and fluticasone propionate, separate use via one inhaler.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 4: 13–18.

Viktor O. Sushko

SO "National scientific center  
of radiation medicine NAMS of Ukraine"

First deputy of Director General,

chief of health monitoring of atomic power engineering  
and industry workers department

Doctor of medicine

119-121, Peremogy prospect, 03115, Kyiv, Ukraine

Tel. +(38) 044 48339587, fax 0444092936, e-mail: pulmorad@i.ua

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является распространенной патологией среди взрослого населения — не менее 6 % лиц 40 лет и старше страдают этим заболеванием [5]. В США за последние 15 лет летальность от ХОЗЛ увеличилась в 10 раз (несмотря на высокий уровень оказания медицинской помощи) и занимает 4-е место среди всех болезней. Всемирная организация здравоохранения назвала ХОЗЛ четвертой

причиной смерти во всем мире, которая, по прогнозам, выйдет на 3-е место к 2020 г.

В настоящее время принципы терапии ХОЗЛ базируются на положениях Приказа МОЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г. и рекомендациях руководства GOLD последней редакции [5].

Несмотря на существующие стандарты, эффективность лечения ХОЗЛ остается достаточно низкой, что ведет к значительному экономическому ущербу. ХОЗЛ является причиной высокого уровня инвалидизации и смертности [3–6].

Принципы терапии больных ХОЗЛ основаны на постепенном повышении интенсивности лечения, регулярности базисной терапии в зависимости от степени тяжести течения заболевания и степени бронхиальной обструкции, симптомов системных проявлений, частоты обострений и патогенетических механизмов [7, 8].

Несмотря на то, что в основе бронхиальной обструкции при ХОЗЛ лежат различные механизмы, а удельный вес бронхоспазма особенно у пожилых больных невелик (преобладает необратимая бронхиальная обструкция), даже небольшой прирост показателей бронхиальной проходимости на фоне назначения бронходилататоров может существенно улучшить состояние больных. Этот эффект обусловлен облегчением усилий, затрачиваемых больным на преодоление бронхиального сопротивления на выдохе, а следовательно, уменьшением работы и степени утомления дыхательной мускулатуры.

Преимущества комбинации ингаляционных препаратов состоят в использовании лекарственных средств с различными механизмами и продолжительностью действия, что приводит к усилению бронходилатирующего действия при снижении (или отсутствии повышения) частоты побочных эффектов [9–11].

При оценке эффективности ингаляционной терапии установлено, что способ доставки аэрозоля влияет на конечный результат лечения не меньше, чем сам препарат. В этом плане важное значение приобретает распределение частиц в бронхах (депозиция), что напрямую зависит от размера частиц. Ингаляционные средства доставки препаратов характеризуются различной величиной респираторной фракции (частицы с аэродинамическим диаметром от 2 до 5 мкм), то есть выраженного в процентах содержания респираторных частиц в аэрозоле.

Согласно GOLD [5], для лечения больных со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ рекомендуют обязательно использовать комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС) и длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА).

Варианты использования препаратов:

- использование фиксированной комбинации, которая содержит ДДБА и ИКС;
- использование отдельной комбинации (через 1 или 2 доставочных устройства), что предусматривает выполнение двух последовательных ингаляций ДДБА (как правило) и ИКС.

Комбинированные препараты (ИКС+ДДБА), естественно имеют ряд преимуществ, поскольку отпадает необходимость одновременного использования двух ингаляторов, при этом существует набор оптимальных доз препаратов в зависимости от тяжести ХОЗЛ без изменения числа ингаляций в сутки.

Вместе с тем они не лишены и ряда недостатков по сравнению с отдельным применением ингаляционных препаратов. В частности, это невозможность быстро заменить один лекарственный препарат на другой, быстро увеличить или уменьшить дозу препарата; одновременное вдыхание бронхолитика и ИКС не позволяет в короткие сроки достичь выраженного противовоспалительного эффекта, поскольку продвижение по дыхательным путям противовоспалительного препарата тормо-

зится существующим спазмом бронха, а оба действующих вещества проникают в просвет бронха одновременно.

В последние годы привлекает внимание отдельное применение ингаляционных препаратов в терапии ХОЗЛ. Этому способствовало и появление лекарственных препаратов с улучшенными свойствами. В частности, это касается препарата «Флутиксон» (Адамед, Польша) — единственного ИКС с наименьшей терапевтической эквивалентной дозой, отличительной особенностью которого является более высокое количество респираторных частиц в его составе. Их количество, полученное при применении новой формы флутиказона пропионата в дозе 250 мкг (Флутиксон), соответствовало таковому, полученному из формы «Дискус» 500 мкг [12]. Следовательно, применение Флутиксона («Адамед») обеспечивает попадание в легкие сопоставимого количества мелких частиц при приеме в два раза меньшей дозы кортикостероида (флутиказона).

Вторым препаратом этой фармацевтической компании является «Зафирон» — формотерола фумарат — быстродействующий бронхолитик длительного действия, который расслабляет гладкую мускулатуру на 85 % в отличие от сальметерола, расслабляющего ее лишь на 65 % [13]. Важно ингаляцию ИКС проводить спустя 15 мин после ингаляции бронхолитика, что позволяет значительно повысить эффективность терапии.

Отличительной особенностью, позволяющей широко использовать отдельно эти препараты в комплексной терапии ХОЗЛ, является общее доставочное устройство, что дает возможность избежать ошибок, правильно выполнить ингаляцию.

*Цель исследования* — изучить эффективность отдельного применения инновационной формы комбинации ингаляционных препаратов формотерола фумарата и флутиказона пропионата, доставляемых через одно устройство, в качестве базисной терапии у больных ХОЗЛ с тяжелой бронхообструкцией вне обострения.

#### Дизайн, материал и методы исследования

Критериями включения в исследование были документированный диагноз ХОЗЛ в течение не менее одного года, возраст 40 лет и старше, тяжелое и крайне тяжелое течение ХОЗЛ по классификации GOLD (ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должных, индекс Генслера — ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70) [5]. После подписания информированного согласия в группу исследования вошли 40 больных ХОЗЛ с тяжелым течением, среди них мужчин было 65 %, женщин — 35 %. Показатели ФВД до лечения составляли: ФЖЕЛ — (62,2 ± 6,1) %, ОФВ<sub>1</sub> — (33,7 ± 4,2) %, индекс Генслера — (44,3 ± 6,8) %. Во всех случаях показатели ФВД учитывались после пробы с бронхолитиком (через 15 минут после ингаляции 400 мкг салбутамола). При этом, прирост ОФВ<sub>1</sub> не превышал 9,0 % и составил в среднем (4,9 ± 2,3) %.

Возраст больных обследованной группы составил (67,3 ± 2,9) лет (от 53 до 78 лет), стаж курения — (30,4 ± 4,7) пачко/лет, длительность заболевания — (9,6 ± 1,2) лет, количество обострений — (2,3 ± 0,2) в год.

В качестве базисной терапии до момента подписания информированного согласия пациенты получали различные комбинации ингаляционных лекарственных средств:

- ингаляционные кортикостероиды (ИКС) — 35 %;
- β-агонисты длительного действия (ДДБА) — 36 %;
- комбинированные препараты (ИКС и ДДБА) — 87 %;
- холинолитики длительного действия (ДДХЛ) — 11 %.

В основном при лечении предпочтение отдавалось комбинации ИКС с ДДБА в одном доставочном устройстве [16–22].

Необходимо отметить, что небольшому количеству больных проводилась базисная терапия ДДХЛ. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 не принимал ни один из включенных в исследование пациентов.

В исследование не включались больные с отягощенным аллергическим анамнезом, неконтролируемым течением сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациенты, принимающие любые формы бета-блокаторов. Критериями исключения также служили: впервые диагностированный или перенесенный туберкулез, злокачественные новообразования легких, ВИЧ/СПИД, профессиональные заболевания. Помимо этого из анализируемой группы исключали пациентов с дефицитом массы тела (индекс массы тела менее 19,0 кг/м<sup>2</sup>), с длительностью стабильной базисной терапии меньше 2 мес, перенесшие обострение ХОЗЛ в течение последних 2 мес, имевшие симптомы ОРВИ, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии; с неконтролируемой ИБС и сердечной недостаточностью, с выраженными изменениями опорно-двигательного аппарата.

Все больные поступали в плановом порядке в пульмонологические отделения ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (65 % больных) и ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» (35 %). Длительность пребывания больных в стационаре составляла (16,2 ± 1,8) дней, после чего лечение продолжалось амбулаторно.

Протокол исследования предполагал трехкратное обследование: в исходном состоянии при поступлении на фоне базисной терапии (в день исследования препараты не принимались) (1 визит), через 2 нед, в течение которых больные принимали только скоропомощной препарат (сальбутамол) по потребности (2 визит). Несмотря на недостоверное увеличение одышки (2,5 ± 0,3) и (2,8 ± 0,3) баллов, кашля — (2,3 ± 0,3) и (3,0 ± 0,0)

баллов на 1 и 2 визитах соответственно, сохраняющийся слизистый характер мокроты, стабильное ее количество позволило не считать изменение состояния больных в период «отмывки» предыдущей терапии как обострение ХОЗЛ [14]. Через 4 нед (3 визит) оценивали отдельный прием флутиказона 250 мкг и формотерола 12 мкг по 1 вдоху каждого препарата 2 раза в сутки, после чего исследование прекращалось. Особенностью назначения этих препаратов было изначальное ингаляционное применение формотерола и через 15 минут после этого — флутиказона через одно доставочное устройство.

Статистическая обработка производилась с помощью стандартных пакетов математических и статистических программ, входящих в пакет MS Excel [29], и состояла в определении частей, процентов и их средней ошибки с дальнейшим сравнением для определения достоверности их различий с использованием t-критерия Стьюдента. Сбор данных и их математическая обработка производилась с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2000, лицензия Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Дизайн исследования предполагал следующий объем обследований на этапах изучения эффективности отдельного 4-х недельного применения 250 мг флутиказона и 12 мкг формотерола у больных ХОЗЛ с тяжелой степенью бронхиальной обструкции (рис. 1).

Во время проведения всех трех визитов исследовали ФВД в пробе с бронхолитиком включая диффузионную способность легких (DLCO, Va) в % по отношению к должным величинам, проводили тест с 6-минутной ходьбой с оценкой данных пульсоксиметрии до и после выполнения теста, заполняли вопросники mMRS и SF-36, проводили оценку информативных клинических симптомов. После подписания информированного согласия, на первом визите проводили отмену приема препаратов базисной терапии, принимаемых пациентами до начала исследования и им выдавался КДБА сальбутамол, который было рекомендовано принимать по потребности. На втором визите, помимо перечисленных исследований, были оценены критерии включения/исключения, частота приема КДБА, выданы исследуемый препарат (ИП), карточка учета приема препаратов. Через 4 нед терапии, помимо перечисленного, была проведена оценка комплайенса по

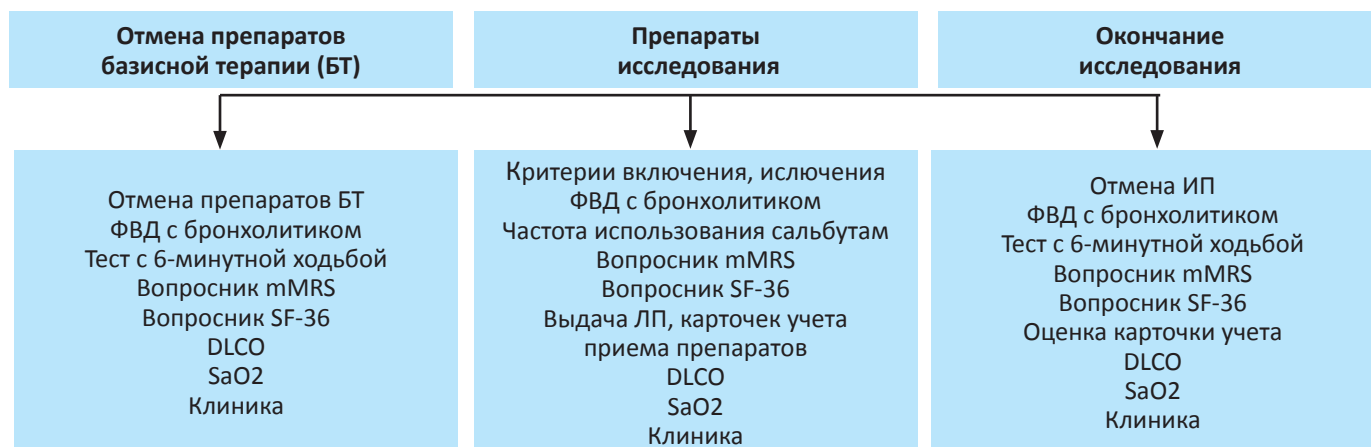


Рис. 1. Дизайн исследования эффективности отдельного 4-недельного применения 250 мг флутиказона и 12 мкг формотерола у больных ХОЗЛ с тяжелой степенью бронхиальной обструкции.

приему ИП, отмена ИП, каждому пациенту даны рекомендации по дальнейшему лечению.

При проведении спирометрии (аппарат «Master-Screen PFT» фирмы «Cardinal Health») и бодиплетизмографии (бодиплетизмограф фирмы «Viasys») рассчитывали следующие показатели: жизненную емкость легких (VC, % к должн.), форсированную жизненную емкость легких (FVC, % к должн.), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $FEV_1$ , % к должн.), показатель  $FEV_1/FVC$  (%), объемную скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % FVC ( $MEF_{25,50,75}$ , % к должн.), пиковую объемную скорость (PEF, % к должн.), общее бронхиальное сопротивление, общую емкость легких, остаточный объем легких, резервный объем вдоха. Исследование проводилось утром натощак до приема лекарственных препаратов.

За день перед исследованием (при отсутствии у больного опыта проведения теста) проводили тренировочный тест, во время которого пациенту объясняли цель, задачи, условия проведения теста. Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии с требованиями международных протоколов (20 минутный отдых, измерение АД, ЧСС,  $SpO_2$  до и после теста, коридор длиной 30 м, разметка — 1 м, легкая одежда, удобная спортивная обувь). Длительность теста — 6 минут с возможностью остановок для отдыха, после которых тест продолжался в максимально допустимом темпе. Ходьба прекращалась при появлении резко выраженной одышки, боли в грудной клетке, обморочного состояния, боли в ногах.

В процессе наблюдения заполняли шкалу оценки одышки Modified Medical Research Council (mMRC), с целью оценки качества жизни (КЖ) — опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey), который позволяет оценить влияние состояния здоровья на физическую активность, повседневную деятельность, влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, оценку больным своего состояния здоровья, социальную активность. Градации показателя уровня жизни для разных доменов КЖ, соответствовала следующим интервалам баллов: 0–20 баллов — низкий уровень КЖ, 21–40 — пониженный, 41–60 — средний уровень, 61–80 — повышенный и 81–100 — высокий.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования некоторых показателей ФВД в процессе динамического наблюдения на визитах 1, 2 и 3 представлены на рис. 2.

В исходном состоянии показатель  $FEV_1$  составлял ( $33,7 \pm 4,2$ ) %. После отмены предшествующей базисной терапии логично было ожидать снижения этого показателя, однако, на 2 визите отмечается его некоторое улучшение до ( $38,9 \pm 5,1$ ) %. Объяснить это, с нашей точки зрения, можно тем, что больные свободно принимали сальбутамол по потребности при появлении первых признаков ухудшения дыхания, поскольку не полагались больше на препараты базисной терапии. Это подтверждается значительным возрастанием частоты приема КДБА после отмены препаратов базисной терапии — с ( $3,2 \pm 1,1$ ) вдохов в течение суток до — ( $6,8 \pm 1,9$ ),  $p < 0,05$ . Дальнейшее наблюдение позволяет констатировать тенденцию к увеличению значения показателя

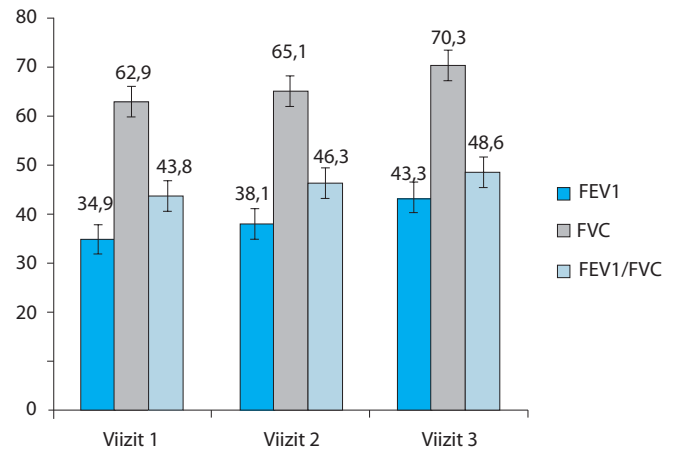


Рис. 2. Показатели ФВД в процессе динамического наблюдения.

$FEV_1$  на 3-м визите — ( $41,7 \pm 6,4$ ) %, что подтверждает эффективность предлагаемой терапии даже в сравнительно короткие 4-недельные сроки. Аналогичные изменения наблюдаются и со стороны показателя FVC (увеличение с ( $62,2 \pm 6,1$ ) до ( $70,2 \pm 1,8$ ) %) и отношения  $FEV_1/FVC$  с ( $44,3 \pm 6,8$ ) до ( $47,3 \pm 6,7$ ) %.

Для пациентов с ХОЗЛ, начиная с ранних стадий заболевания, характерно увеличение RV и по мере снижения скорости воздушного потока развивается статическая гиперинфляция (увеличение TLC). Измерение DLCO позволяет оценить функциональный вклад эмфиземы в течение ХОЗЛ и часто бывает полезным при обследовании пациентов с одышкой, несоразмерной с выраженностью нарушения скорости воздушного потока. Результаты изучения диффузионной способности легких представлены на рис. 3.

Представленные результаты указывают на стойкую тенденцию к возрастанию DLCO на фоне проводимой терапии. Улучшение показателей бронхиальной проходимости и уменьшение за счет этого количества «воздушных ловушек» способствует достоверному увеличению альвеолярной вентиляции (увеличение показателя Va с ( $53,3 \pm 6,6$ ) % до ( $70,0 \pm 6,8$ ) %, обуславливающему повышение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и увеличению диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану [24].

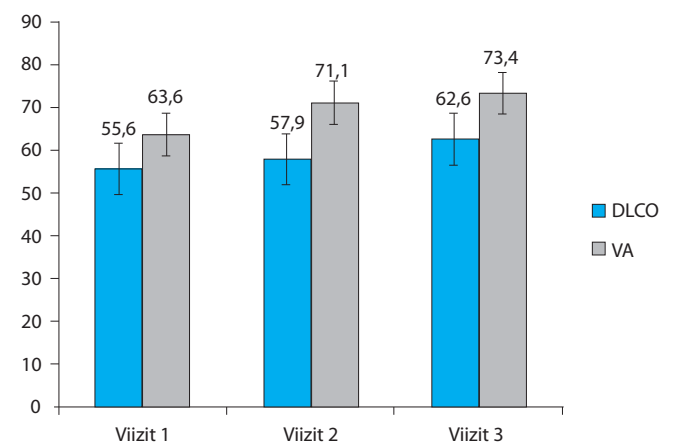


Рис. 3. Состояние диффузионной способности легких в процессе лечения больных ХОЗЛ.

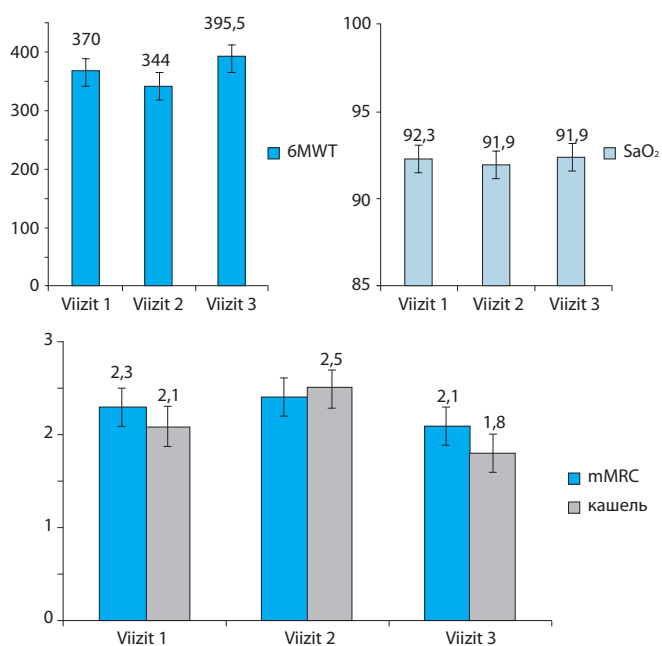


Рис. 4. Показатели теста с 6-минутной ходьбой больных ХОЗЛ.

Указанные изменения вентиляции и диффузионной способности легких обуславливают улучшение физической работоспособности по данным теста с 6-минутной ходьбой. Результаты представлены на рис. 4.

Объективное измерение снижения толерантности к физической нагрузке по величине максимального расстояния, проходимого пациентом в привычном для него темпе [25], является информативным показателем состояния здоровья и служит прогностическим фактором [26]. Тесты с ходьбой используются при оценке нетрудоспособности, а также для оценки эффективности легочной реабилитации [27].

При анализе результатов теста установлена тенденция к увеличению пройденного расстояния за 6 минут с ( $370,0 \pm 20,2$ ) при первичном обследовании до ( $395,5 \pm 23,0$ ) метров на 3-м визите.

Характерной является также и динамика в сторону увеличения показателя сатурации крови после выполнения теста на 3-м визите (рис. 4). Кроме того, степень падения насыщения кислородом после лечения до и

Таблица 1

**Динамика толерантности к физической нагрузке по данным 6 MWT ( $M \pm m$ )**

Показатель	1 визит	2 визит	3 визит
Пройденное расстояние (м)	$370,0 \pm 20,2$	$344,0 \pm 22,4$	$395,5 \pm 23,0$
Одышка (шкала от 1 до 10)	$4,4 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$
АД систолическое до теста	$139,5 \pm 5,6$	$138,5 \pm 5,4$	$139,5 \pm 5,1$
АД систолическое после теста	$147,5 \pm 6,6$	$124,0 \pm 16,2$	$144,0 \pm 5,6$
АД диастолическое до теста	$84,5 \pm 3,4$	$85,5 \pm 2,0$	$85,0 \pm 1,8$
АД диастолическое после теста	$84,5 \pm 3,6$	$90,0 \pm 2,7$	$87,0 \pm 1,8$
ЧСС до теста	$68,0 \pm 1,7$	$70,3 \pm 1,5$	$69,0 \pm 1,5$
ЧСС после теста	$82,4 \pm 2,7$	$83,9 \pm 2,5$	$83,6 \pm 2,3$
SaO <sub>2</sub> (%) до теста	$92,5 \pm 0,3$	$93,5 \pm 0,5$	$95,0 \pm 0,6$
SaO <sub>2</sub> (%) после теста	$91,3 \pm 0,8$	$92,3 \pm 0,8$	$92,6 \pm 0,8$

после теста была меньше по сравнению с исходным значением ( $(92,5 \pm 0,3) \%$  и  $(91,3 \pm 0,8) \%$ ) на 1-м визите и  $(92,6 \pm 0,8) \%$  и  $(95,0 \pm 0,6) \%$  на втором, соответственно (табл. 1).

Характер изменения показателей АД и ЧСС до и после теста с 6-минутной ходьбой характеризовался однонаправленными изменениями.

При развитии ХОЗЛ ухудшение качества жизни в большей мере проявляется у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. У обследованных больных статистически значимое ухудшение физического (колебания баллов от 36 до 46 — пониженный и средний уровень) и психологического (от 22 до 61 баллов) здоровья происходило за счет снижения физического ( $43,3 \pm 1,1$ ) и ролевого эмоционального ( $51,7 \pm 0,98$ ) функционирования, жизненной активности ( $44,5 \pm 1,2$ ) и общего состояния здоровья ( $54,2 \pm 2,0$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика симптомов ХОЗЛ и показателей КЖ ( $M \pm m$ )**

Показатель	1 визит	2 визит	3 визит
Степень одышки по mMRC (0–4)	$2,3 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Кашель (0–3)	$2,1 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$
Мокрота (0–3)	$1,6 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$
Физическое здоровье	$43,3 \pm 1,1$	$39,8 \pm 0,9$	$41,7 \pm 0,9$
Эмоциональное состояние	$51,7 \pm 0,9$	$50,1 \pm 1,2$	$51,8 \pm 0,8$
Физическая боль	$52,8 \pm 0,9$	$51,7 \pm 1,4$	$57,5 \pm 1,1$

Показатель социального функционирования находится преимущественно на среднем уровне. У 36 из 40 исследуемых он составлял ( $57,7 \pm 1,4$ ) баллов. Таким образом, ХОЗЛ с тяжелым течением наиболее негативно снижает физическую активность, ролевое физическое функционирование, осуществление повседневной активности, ухудшает эмоциональное состояние.

После проведенного лечения существенных изменений показателей физического и эмоционального здоровья не отмечалось. Это можно объяснить тем, что достижение стабилизации показателей вентиляционной функции легких, уменьшения гипоксии за столь короткие сроки не позволяет улучшить такие интегральные показатели, как физическое и эмоциональное состояние за счет нормализации различных доменов КЖ.

Раздельное применение ИП хорошо переносилось больными, комплаенс составил 100 %, нежелательные явления не регистрировались. Пациенты отмечали легкость проведения ингаляций, удобство при применении одного доставочного устройства.

**Выводы**

Результаты изучения раздельного назначения Флутиксона и Зафирона у больных ХОЗЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией позволяет в короткие сроки достичь удовлетворительных значений показателей бронхиальной проходимости, диффузии, сатурации крови, переносимости физических нагрузок, психоэмоционального и физического состояния.

Благодаря доставочному устройству Циклохалеру нового поколения применение препаратов удобно для больных. Раздельная доставка ДДБА и ИКС через одно доставочное устройство позволяет достичь хорошего комплаенса с больным, не оказывает нежелательных

ефектов.

Применение новой инновационной формы ИКС позволяет в 2 раза уменьшить дозу препарата.

Раздельное назначение ДДБА и ИКС через одно доставочное устройство дает возможность, в зависимости от ситуации, быстро достичь бронхолитического

и противовоспалительного эффекта и регулировать назначаемые дозы препаратов.

Раздельное назначение ДДБА и ИКС через один ингалятор может быть рекомендовано к применению как альтернатива фиксированной комбинации при лечении больных с тяжелым течением ХОЗЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Halbert, R. J. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis [Text] / R. J. Halbert [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 34. — P. 234–255.
- Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".
- Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко // *Укр. пульмонолог. журн.* — 2012. — № 2. — С. 6–7.
- Pena, V. S. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study [Text] / V. S. Pena et al. // *Chest.* — 2000. — Vol. 118. — P. 981–989.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. — 2014.
- Lopez, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopez et al. // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 397–412.
- Burgel, P. R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium [Text] / P. R. Burgel, J. A. Nadel // *Thorax.* — 2004. — 59. — P. 992–996.
- Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 672–688.
- AlShowair, R. A. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? [Text] / R. A. AlShowair et al. // *Respir. Med.* — 2007. — Vol. 101. — P. 2395–2401.
- Calverley, P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [Text] / P. Calverley et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 449–456.
- Szafanski, W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Szafanski et al. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 74–81.
- Kupryś-Lipińska, I. Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice. [Text] / I. Kupryś-Lipińska, Tworek D., Vanderbist F. et al. // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2013. — Vol. 81. — P. 2–10.
- Формотерол в медикаментозной терапии ХОЗЛ и бронхиальной астмы [Текст] // *Укр. пульмонолог. журн.* — 2011. — № 3. — С. 43–45.
- Parker, C. M. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD [Text] / C. M. Parker et al. // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 420–428.
- Barbera, J. A. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. A. Barbera et al. // *Eur. Respir. J.* — 1997. — Vol. 10. — P. 1285–1291.
- Mahler, D. A. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. A. Mahler et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166(8). — P. 1084–1091.
- Szafanski, W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Szafanski et al. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 74–81.
- ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 111–117.
- Van der Valk, P. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study [Text] / P. van der Valk et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1358–1363.
- Drummond, M. B. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis [Text] / M. B. Drummond et al. // *JAMA.* — 2008. — Vol. 300. — P. 2407–2416.
- Calverley, P. M. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. M. Calverley et al. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 912–919.
- Hanania, N. A. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD [Text] / N. A. Hanania et al. // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 834–843.
- Mahler, D. A. Pulmonary rehabilitation [Text] / D. A. Mahler // *Chest.* — 1998. — Vol. 113. — P. 2635–2685.
- Rodriguez Roisin, R. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity [Text] / R. Rodriguez Roisin et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2009. — Vol. 106. — P. 1902–1908.
- PintoPlata, V. M. The 6min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD [Text] / V. M. PintoPlata et al. // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 28–33.
- Jones, P. W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. W. Jones // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56. — P. 880–887.
- Casanova, C. The 6min walking distance: long term follow up in patients with COPD [Text] / C. Casanova et al. // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 535–540.
- Bestall, J. C. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. C. Bestall et al. // *Thorax.* — 1999. — Vol. 54. — P. 581–586.
- Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

#### REFERENCES

- Halbert RJ, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis. *Eur. Respir. J.* 2006;34:234–255.
- Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.06.2013 № 555 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen» (Decree of MOH of Ukraine from 27.06.2013 № 555 "On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of care in chronic obstructive pulmonary disease").
- Feshchenko Yul. *Novaya redaktsiya globalnoy initsiatyvy po KHOZL* (The new edition of the Global Initiative for COPD). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2012;2:6–7.
- Pena VS, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981–989.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2014.
- Lopez AD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006;27:397–412.
- Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax.* 2004;59:992–996.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003;22:672–688.
- AlShowair RA, et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir. Med.* 2007;101:2395–2401.
- Calverley P, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449–456.
- Szafanski W, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;21:74–81.
- Kupryś-Lipińska I, Tworek D, Vanderbist F, et al. Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013;81:2–10.
- Formoterol v medikamentoznoy terapii KHOZL i bronkhialnoy astmy (Formoterol in COPD and asthma therapy). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2012;2:43–45.
- Parker CM, et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005;26:420–428.
- Barbera JA, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1285–1291.
- Mahler DA, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166(8):1084–1091.
- Szafanski W, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;21:74–81.
- ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:111–117.
- Van der Valk P, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:1358–1363.
- Drummond MB, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2008;300:2407–2416.
- Calverley PM, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;22:912–919.
- Hanania NA, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest.* 2003;124:834–843.
- Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest.* 1998;113:2635–2685.
- Rodriguez Roisin R, et al. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J. Appl. Physiol.* 2009;106:1902–1908.
- PintoPlata VM, et al. The 6min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004;23:28–33.
- Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56:880–887.
- Casanova C, et al. The 6min walking distance: long term follow up in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007;29:535–540.
- Bestall JC, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581–586.
- Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods using Excel in biomedical studies). K: Morion, 2000. 320 p.