

Петр Куна

Отделение внутренних болезней, астмы и аллергии,

Университетский госпиталь Барлики, Медицинский университет в Лодзи, Польша

Сравнение терапии будесонидом/формотеролом и салметеролом/флутиказона пропионатом у взрослых пациентов с бронхиальной астмой старше 16 лет

Апостериорный анализ рандомизированного двойного слепого исследования

В соответствии с положениями недавно опубликованных Рекомендаций по лечению астмы [1, 2] и последнего Отчета рабочей группы Американского торакального общества/Европейского респираторного общества [3] целью терапевтического вмешательства при ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА) является достижение всестороннего контроля над заболеванием, который определяется отсутствием симптомов, минимальным использованием препаратов для купирования симптомов, нормальным уровнем физической активности и сохранением параметров функции внешнего дыхания, а также снижением будущих рисков, а именно — снижением риска обострений БА у пациентов, предотвращением прогрессивного снижения легочной функции с течением времени и побочных эффектов терапии.

В настоящее время наиболее эффективными противовоспалительными препаратами, используемыми при лечении персистирующей астмы, являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС). В случае плохого контроля над симптомами БА, согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) и другим руководствам, рекомендовано использовать ИКС в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия (БАДД) плюс β_2 -агонист короткого действия (БАКД) для купирования симптомов [2, 4]. Прием фиксированной поддерживающей дозы ИКС/БАДД более эффективен по сравнению с приемом удвоенной дозы ИКС [5–10]. В настоящее время имеются три фиксированные комбинации ИКС/БАДД: салметерол/флутиказона пропионат (Seretide™/Advair™/Adoair™, GlaxoSmithKline, Уксбридж, Великобритания), будесонид/формотерол (Symbicort®, AstraZeneca, Лунд, Швеция) и беклометазон/формотерол (Foster™, Chiesi Farmaceutici SpA, Парма, Италия). Каждая из этих комбинаций продемонстрировала эффективность в достижении контроля над симптомами, улучшении легочной функции

и снижении частоты обострений по сравнению с отдельным применением ИКС и БАДД [8, 11–20]. Более того, для комбинации будесонид/формотерол в ряде стран зарегистрировано показание для использования в базисной терапии и для купирования симптомов (Симбикорт SMART — Симбикорт для базисной терапии и купирования симптомов) [16, 21–25].

Настоящий апостериорный анализ был выполнен с использованием данных, полученных в ходе рандомизированного двойного слепого исследования длительностью 6 месяцев, проведенного Куна и соавт. [22], в котором сравнивалась эффективность и безопасность применения фиксированных поддерживающих доз ИКС/БАДД будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона пропионата с применением будесонида/формотерола для поддерживающей терапии и купирования симптомов у пациентов с персистирующей астмой. Первичной целью настоящего анализа было сравнение эффективности применения будесонида/формотерола как в режиме фиксированной поддерживающей дозы с использованием БАКД по требованию, так и в режиме базисной терапии и купирования симптомов, с использованием фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата плюс БАКД по требованию у пациентов 16 лет и старше. Вторичной целью данного анализа было изучение безопасности различных режимов терапии путем анализа числа случаев, степени тяжести и видов побочных явлений (ПЯ).

Пациенты и методы

Все пациенты, включенные в настоящий апостериорный анализ, принимали участие в рандомизированном двойном слепом исследовании двойной имитации с параллельными группами, проведенным Куна и коллегами [22]. Дизайн клинического исследования, критерии включения в него и исключения, схема рандомизации, ослепление данных

подробно описываются в оригинальной публикации [22]. Оригинальный критерий включения допускал участие в исследовании пациентов в возрасте 12 лет и старше. В этом анализе исследуемая группа пациентов ограничивается возрастом 16 лет и старше.

Цели исследования

В оригинальном исследовании пациенты должны были иметь как минимум 6-месячную задокументированную историю заболевания БА и как минимум 3-месячный или более длительный срок лечения с помощью ИКС. Более того, как минимум за 30 дней до включения в исследование доза принимаемых пациентом ИКС должна была составлять ≥ 500 мкг будесонида или флутиказона пропионата или ≥ 1000 мкг любого другого кортикостероида. Пациенты должны были иметь объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) $\geq 50\%$ от должного с обратимостью $\geq 12\%$ после приема 1 мг тербуталина и одно или более обострений в течение предыдущих 1–12 месяцев.

Дизайн исследования

Рандомизированное двойное слепое исследование двойной имитации в параллельных группах продолжительностью 6 месяцев у пациентов с персистирующей БА (номер кода исследования SD-039-0735) проведено в соответствии с условиями Хельсинской декларации и рекомендациями по Надлежащей клинической практике (GCP — Good Clinical Practice guidelines). Протокол исследования, информирование пациентов и форма заявления о выражении согласия были одобрены независимыми комитетами по этике. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов, принимавших участие в исследовании. Первый пациент был включен в исследование 19 декабря 2003 г., последний пациент закончил участие в исследовании 11 марта 2005 г.

Протокол исследования предусматривал 5 визитов в клинику: 1-й визит — включение в исследование, 2-й визит — рандомизация в группы с предшествующим 2-недельным подготовительным периодом между визитами 1 и 2. Визиты 3, 4 и 5 выполнялись приблизительно на 8-й, 16-й и 24-й неделях после рандомизации в группы. Пациенты, использовавшие препараты для купирования симптомов более чем в 5 из последних 7 дней 2-недельного подготовительного периода, были рандомизированы в одну из трех групп терапии, проводимой на протяжении 24 недель: группа, получающая фиксированную поддерживающую дозу будесонида/формотерола (Symbicort® Turbuhaler®) 640 мкг/18 мкг в день (320 мкг/9 мкг, одна ингаляция два раза в день) плюс тербуталин (Bricanyl® Turbuhaler®; AstraZeneca, Лунд, Швеция); группа, получающая будесонид/формотерол 320 мкг/9 мкг в день (160 мкг/4,5 мкг, одна ингаляция два раза в день) плюс дополнительные ингаляции по требованию (будесонид/формотерол для базисной терапии и купирования симптомов); и группа, получающая фиксированную поддерживающую дозу салметерола/флутиказона пропионата (Seretide Evohaler™ [дозированный аэрозольный ингалятор—ДАИ], GlaxoSmithKline, Уксбридж, Великобритания) в дозировке 100 мкг/500 мкг в день (25 мкг/125 мкг,

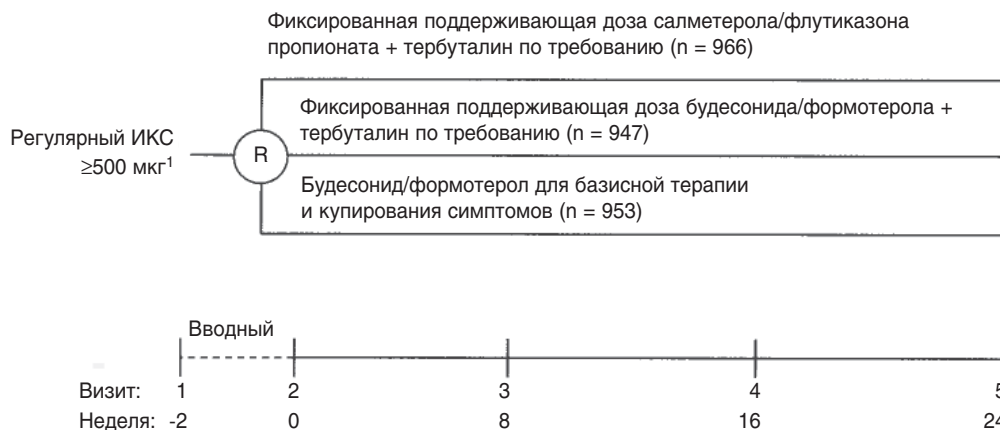
две ингаляции два раза в день) плюс тербуталин по требованию (рис. 1). Была отмечена терапевтическая эквивалентность для салметерола/флутиказона пропионата, принимаемого через ингалятор сухого порошка или ДАИ [27, 28], и для будесонида/формотерола, принимаемого через ингалятор Турбухалер® в виде двух ингаляций 160 мкг/4,5 мкг или одной 320 мкг/9 мкг.

Для обеспечения ослепления всем пациентам были предоставлены три ингалятора. Пациенты были проинструктированы о том, что необходимо принять одну ингаляцию из ингалятора с красным дозирующим диском (будесонид/формотерол или плацебо Турбухалер®) и две ингаляции из ДАИ (салметерол/флутиказона пропионат или плацебо Эвохалер®) утром после подъема и перед отходом ко сну. Для купирования симптомов, при необходимости, ингаляции должны были приниматься из ингалятора с белым дозирующим диском (будесонид/формотерол или тербуталин Турбухалер®).

Оценка

Первичной конечной точкой было время до первого тяжелого обострения, определяемого как ухудшение БА, которое привело к госпитализации, обращению за неотложной медицинской помощью (лечению в палате интенсивной терапии) или необходимости приема пероральных кортикостероидов в течение как минимум 3 дней. Вторичными конечными точками были общее количество тяжелых обострений и данные, отмеченные в дневниках пациентов: утренняя и вечерняя пиковая скорость выдоха (ПСВ), дневные и ночные симптомы БА, ночные пробуждения из-за симптомов астмы, использование препарата для купирования симптомов, препарата базисной терапии в дневное и ночное время. Кроме того, фиксировалось число дней контроля астмы (определялось как день без симптомов — дневных или ночных, без ночных пробуждений из-за симптомов астмы, без применения препаратов для купирования симптомов). День без симптомов определялся как день, в течение которого отсутствовали дневные или ночные симптомы астмы, а также ночные пробуждения из-за них. День без применения препарата для купирования симптомов определялся как день, в течение которого не применялись ингаляции по требованию ни в дневное, ни в ночное время. Также учитывалось число легких обострений. Легкое обострение определялось как два последовательных дня легкого обострения. День легкого обострения определялся как день с одним из перечисленных факторов: утренняя ПСВ ниже исходного уровня на $\geq 20\%$, потребность в применении препарата для купирования симптомов в течение дня выше исходного уровня на ≥ 2 ингаляции, или ночь с пробуждением, связанным с БА.

Такие конечные точки, как ПСВ (утренняя и вечерняя), балл по шкале симптомов астмы (днем, ночью и общее количество), использование препарата для купирования симптомов (днем, ночью и общее количество), ночные пробуждения из-за симптомов астмы, количество дней без симптомов, количество дней без применения препарата для купирования симптомов и количество дней контроля БА, измерялись с учетом изменения в диапазоне между средними значениями за последние 10 дней вводного



¹ Доза ИКС ≥ 30 дней до внесения в список участников исследования.

Рис. 1. Дизайн исследования

Примечания: ИКС – ингаляционный кортикостероид; R – рандомизация.

периода и этими же показателями за полный период лечения. Значения показателей числа ночных пробуждений, числа дней без симптомов, числа дней без терапии по требованию и числа дней контроля БА выражены как процентное значение числа дней.

Опросник контроля БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ) версия 5 [29, 30] и Опросник качества жизни с астмой (Asthma Quality of Life Questionnaire, стандартизованная версия: ACQL[S]) [31] заполнялись пациентами самостоятельно во время 2-го, 3-го и 5-го визитов в клинику. В качестве вторичных переменных сравнивали также изменения показателя ОФВ₁ (измерялся с помощью спирометрии при каждом визите в клинику) при 2-м визите и средние его значения во время визитов 3–5. Переносимость оценивали путем учета ПЯ при визитах в клинику.

Статистический анализ

Настоящее исследование было ориентировано на выявление отличия в значениях первичной конечной точки, которая определялась как время до первого тяжелого обострения БА. Все пациенты в возрасте 16 лет и старше с данными после распределения были включены в группу полного анализа для проведения всех значимых сравнений. Время до первого тяжелого обострения БА было описано при помощи графика кривой выживаемости, полученной по методу Каплана–Мейера, сравнение между группами терапии проводилось при помощи логарифмического рангового критерия. Дальнейшие терапевтические различия были описаны при помощи модели пропорциональных рисков Кокса с разделением по странам и виду лечения в качестве фактора. Сравнение общего числа тяжелых обострений для лечебных групп проводилось с использованием регрессионной модели Пуассона, где в качестве факторов были принадлежность к стране и вид лечения, а время участия в исследовании использовалось в качестве смещенной переменной. Границы доверительного интервала и значения p были установлены с поправкой на избыточную дисперсию. Сравнение изменений переменных из дневниковой карты в диапазоне от среднего значения за последние 10 дней подготовительного периода

и среднего значения во время лечения между группами терапии было проведено при помощи модели дисперсионного анализа, где в качестве фиксированных факторов были принадлежность к стране и вид лечения, а в качестве ковариат – средние показатели подготовительного периода. Изменение значений ОФВ₁ от исходного уровня до среднего значения во время визитов 3–5 было проанализировано при помощи такой же модели дисперсионного анализа, где в качестве ковариат были использованы исходные значения. Итоговые значения результатов опросников ACQ и ACQL(S) были проанализированы по методике, используемой для оценки ОФВ₁, за исключением того, что для результатов опросника ACQL(S) рассматривались изменения значений от начального уровня и до последнего визита, связанного с лечением. Анализ безопасности основывался на данных всех пациентов в возрасте 16 лет и старше, которые получили как минимум одну дозу исследуемого препарата.

Результаты

Профиль пациентов

От всех 2866 пациентов, которые были рандомизированы, за исключением 12 человек, получены данные по эффективности; таким образом, полная группа анализа составила 2854 пациента (рис. 2). Количество пациентов для оценки безопасности составило также 2854. Между группами терапии не отмечено различий, касающихся демографических данных пациентов (табл. 1) или клинических характеристик. Профиль пациентов также был сопоставим с профилем, который использовался в полной группе анализа в оригинальном исследовании, за исключением того, что средний возраст пациентов был незначительно выше (42 года по сравнению с 38 годами).

Тяжелые обострения

Время до первого тяжелого обострения было сходным для обеих групп, принимавших фиксированные поддерживающие дозы (рис. 3а). Лечение с применением будесонида/формотерола для поддерживающей терапии и купирования симптомов значительно увеличило время

Демографические данные пациентов и исходные характеристики^а

Таблица 1

Демографические данные/ характеристики	Группа фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/ формотерола	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/ формотеролом
	(n=966)	(n=947)	(n=953)
Мужчины, n (%)	380 (39)	344 (36)	370 (39)
Возраст, лет	42,1 (16–83)	42,0 (16–83)	41,9 (16–79)
Продолжительность заболевания БА, лет	11 (0–66)	10 (1–69)	10 (0–70)
Балл по шкале симптомов, общий 0–6	1,93 (0,0–6,0)	1,95 (0,0–5,9)	1,94 (0,0–5,53)
Доза ИКС при включении в исследование, мкг	759 (200–2000)	767 (100–3200)	755 (250–2000)
Статус курильщика, n (%)			
никогда	747 (77)	708 (75)	719 (75)
ранее	165(17)	169 (18)	178 (19)
от случая к случаю	20 (2)	28 (3)	22 (2)
постоянная привычка	34(4)	42 (4)	34 (4)
ОФВ ₁ , л	2,21 (0,86–5,98)	2,17 (0,66–5,22)	2,19 (0,89–5,47)
ОФВ ₁ , % НР	72,3 (30–143)	71,7 (46–122)	71,6 (29–131)
Обратимость, %	23,2 (3–92)	24,8 (7–150)	23,6 (10–106)
ФЖЕЛ, л	3,05 (1,2–8,0)	3,00 (0,92–6,76)	3,02 (1,12–6,81)
Применение ингаляций по требованию случаев/день	2,38 (0,0–10,75)	2,38 (0,22–9,53)	2,36 (0,0–12,60)
Число дней без использования ингаляций по требованию, %	8,4 (0–100)	8,4 (0–90)	8,5 (0–100)
Число дней контроля астмы, %	5,3 (0–100)	5,5 (0–60)	5,5 (0–60)
Количество ночных пробуждений, %	32,1 (0–100)	34,1 (0–100)	34,8 (0–100)

Примечания: а – показатели представлены в виде средних значений (диапазон), если не указано другое; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; НР – нормальный расчетный.

до первого тяжелого обострения БА по сравнению с группой салметерола/флутиказона пропионата (логарифмический ранговый критерий $p=0,0089$; рис. 3а), при этом было отмечено снижение на 30% относительного риска (ОР) для показателя первого тяжелого обострения (95% ДИ 0,53; 0,91). В сравнении с фиксированной поддерживающей дозой будесонида/формотерола снижение ОР для показателя первого тяжелого обострения составило 25% (95% ДИ 0,57; 0,99; логарифмический ранговый критерий $p=0,037$).

Одно или несколько тяжелых обострений БА были отмечены у 342 (12%) пациентов. У сходного числа пациентов в группах фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона пропионата был зафиксирован по крайней мере один случай обострения – 120 (13%) и 130 (14%) соответственно. В группе

поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом число пациентов, испытавших обострения, было меньшим – 92 (10%). Общее число тяжелых осложнений и количество дней с тяжелыми обострениями были ниже в группе фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола по сравнению с группой салметерола/флутиказона пропионата (167 по сравнению с 197 случаями и 1110 по сравнению с 1262 днями соответственно; табл. 2). Разница между числом обострений в группах терапии фиксированными поддерживающими дозами не достоверна (рис. 3). В группе поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом отмечено достоверное снижение числа тяжелых обострений БА (121 случая, 662 дня с обострениями) по сравнению с группами фиксированных поддерживающих доз. Частота тяжелых обострений была

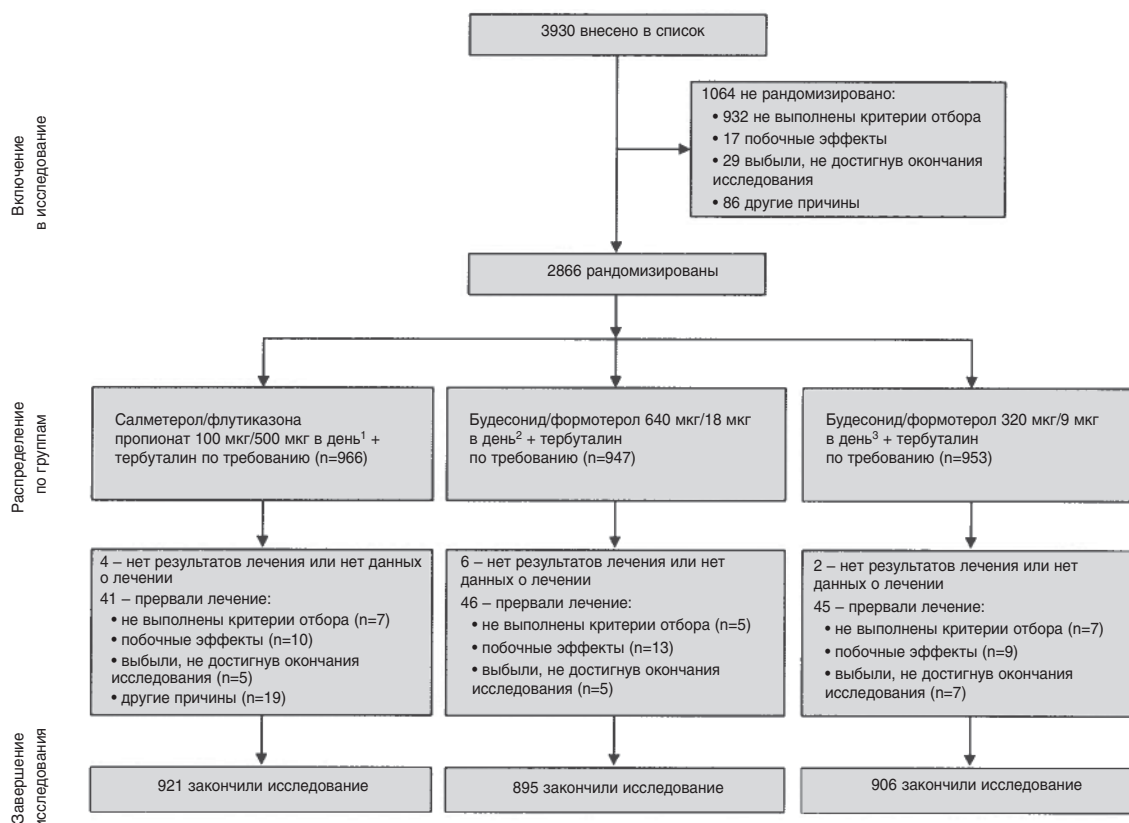


Рис. 2. Распределение пациентов

Примечания: ¹ – 25 мкг/125 мкг две ингаляции дважды в день; ² – 320 мкг/9 мкг одна ингаляция дважды в день; ³ – 160 мкг/4,5 мкг одна ингаляция дважды в день.

значительно ниже у пациентов, принимавших будесонид/формотерол для базисной терапии и купирования симптомов, по сравнению с пациентами групп фиксированных поддерживающих доз будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона пропионата: 0,72 ($p=0,052$) и 0,62 ($p<0,001$) событий/пациентов за 6 месяцев соответственно (табл. 2, рис. 3б). Достоверной разницы в показателях частоты тяжелых обострений между двумя лечебными группами фиксированных доз выявлено не было ($p=0,17$). Эти разницы в показателях аналогичны тем, которые были выявлены в полной группе анализа в оригинальном исследовании.

Госпитализация и обращение за неотложной медицинской помощью

Показатели времени до первого тяжелого обострения, сопряженного с госпитализацией/обращением за неотложной помощью, были сходны в двух лечебных группах фиксированных поддерживающих доз. У меньшего числа пациентов в группах терапии фиксированной поддерживающей дозой будесонида/формотерола и поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом имели место обострения, приведшие к госпитализации/обращению за неотложной медицинской помощью по сравнению с группой салметерола/флутиказона пропионата – 49 (5%), 47 (5%) и 66 (7%) соответственно (табл. 2). Лечение с использованием будесонида/формотерола как в фиксированной поддерживающей дозе, так и для поддерживающей терапии и купирования симптомов, обеспечило снижение

частоты обострений на 28% (относительная частота [ОЧ] 0,72; 95% ДИ 0,53; 0,98; $p=0,034$) и 37% (ОЧ 0,63; 95% ДИ 0,46; 0,87; $p=0,0043$) соответственно по сравнению с салметеролом/флутиказона пропионатом (табл. 2, рис. 4а, 4б). Данные показатели уменьшения сопоставимы с полученными для полной группы анализа в оригинальном исследовании. Число дней пребывания в стационаре для групп фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола и поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом было также меньшим по сравнению с группой терапии фиксированной поддерживающей дозой салметерола/флутиказона пропионата – 173 и 107 по сравнению с 272 соответственно (табл. 2).

Легкие обострения

Не отмечено достоверных различий между лечебными группами по числу дней с легкими обострениями. Наблюдалось удлинение времени до первого легкого обострения в группе терапии фиксированной поддерживающей дозой салметерола/флутиказона пропионата по сравнению с группой терапии фиксированной поддерживающей дозой будесонида/формотерола (ОЧ 1,15; 95% ДИ 1,03; 1,29; $p=0,014$). Между другими группами терапии достоверной разницы выявлено не было.

Легкие обострения отмечались у большинства пациентов во всех группах на протяжении периода лечения – 65, 60 и 62% в группах терапии фиксированной поддерживающей дозой будесонида/формотерола, фиксированной поддерживающей дозой салметерола/флутиказона пропионата

Одобрено МЗ Украины
только для оригинального
Симбикорта® Турбухалера®

Симбикорт® Турбухалер®

для базисной терапии и купирования симптомов



Эффективный¹, быстрый², простой³ контроль бронхиальной астмы

Симбикорт®
будесонид/формотерол

Краткая информация о применении препарата СИМБИКОРТ® ТУРБУХАЛЕР® (порошок для ингаляций)



Состав

1 доза содержит 160 мкг будесонида и 4,5 мкг формотерола.

Фармакологические свойства

Будесонид — глюкокортикостероид. Формотерол — селективный агонист β_2 -адренергических рецепторов быстрого и длительного действия.

Показания к применению

Регулярное лечение пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) умеренной и тяжелой степени, с часто повторяющимися симптомами и обострениями в анамнезе. Лечение бронхиальной астмы в

случаях, когда необходимо применение комбинации ингаляционного кортикостероида и β_2 -агониста длительного действия.

Способ применения и дозы

ХОЗЛ

Взрослые: 2 ингаляции 2 раза в сутки.

Поддерживающая терапия и купирование симптомов бронхиальной астмы

Взрослые: поддерживающая доза 1 ингаляция 2 раза в день утром и вечером, или 2 ингаляции утром или вечером. Некоторым пациентам может быть рекомендована поддерживающая доза 2 ингаляции 2 раза в день. При возникновении симптомов, используется

дополнительная ингаляция Симбикорта для их купирования. Суммарная суточная доза не должна превышать 8 ингаляций, однако временно может быть использовано до 12 ингаляций в сутки.

Дети и подростки (до 18 лет): применение в режиме поддерживающей терапии бронхиальной астмы.

Побочное действие

См. инструкцию по медицинскому применению. Наиболее распространенные побочные явления: головная боль, тремор, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, тахикардия, тошнота, головокружение, мышечные судороги.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или лактозе.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска. По рецепту.

РС МЗ Украины № UA/5433/01/02. Текст составлен согласно Инструкции для медицинского применения, одобренной МЗ Украины 16.11.2006 г. Симбикорт Турбухалер — торговые марки, собственность компании АстраЗенека. © AstraZeneca 2006-2011

Литература: 1. Global Initiative for Asthma 2010, www.ginasthma.org. 2. Balanag VM, et al. Pulm Pharm Ther 2006;19:139 - 147. 3. Gibson PG, et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:95-96

За полной информацией обращаться в ООО «АстраЗенека Украина»:
04050 г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 13, корпус 1, 2-й этаж. Тел.: 391 52 82
www.astrazeneca.ua

AstraZeneca

Таблица 2

Степень тяжести обострений бронхиальной астмы^а

Степень тяжести обострения	Группа фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола	Группа поддерживающей и купирования симптомов будесонида/формотеролом	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (ОЧ [95% ДИ])	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонида/формотеролом по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (ОЧ [95% ДИ])	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонида/формотеролом по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола (ОЧ [95% ДИ])
Тяжелые обострения астмы						
Число (%) пациентов, у которых было как минимум одно тяжелое обострение	130 (14)	120 (13)	92 (10)			
Случай/пациент/6 месяцев	0,20	0,17	0,12	0,86 (0,70; 1,06) p=0,17	0,62 (0,49; 0,78) p<0,001	0,72 (0,57; 0,91) p=0,0052
Общее число случаев	197	167	121			
Общее число дней с обострением	1262	1110	662			
Госпитализация/обращение за неотложной медицинской помощью						
Число (%) пациентов, у которых была как минимум одна госпитализация/обращение за неотложной медицинской помощью	66 (7)	49 (5)	47 (5)			
Случай/пациент/6 месяцев	0,08	0,06	0,05	0,72 (0,53; 0,98) p=0,034	0,63 (0,46; 0,87) p=0,0043	0,88 (0,63; 1,23) p=0,45
Общее число случаев	100	71	63			
Общее число дней госпитализации/обращения за неотложной медицинской помощью	272	173	107			
Примечания: а – показатели представлены в виде средних значений, если не указано другое; ДИ – доверительный интервал, ОЧ – относительная частота.						

и поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом соответственно. Большинство легких обострений и дней с легкими обострениями были связаны с ночными пробуждениями из-за симптомов астмы. Количество дней с легкими обострениями было сопоставимым в трех группах терапии (27–30 дней/пациент за 6 месяцев). Достоверных отличий выявлено не было.

Контроль бронхиальной астмы и функция легких

Сопоставимое улучшение по результатам опросников ACQ-5 и AQLQ(S) отмечено во всех трех группах. Средний балл по опроснику ACQ-5 уменьшился на 0,74–0,80, по опроснику AQLQ(S) – увеличился на 0,75–0,78 (табл. 3). Изменения на 0,5 балла по сравнению с вводным периодом свидетельствуют о клинически значимом улучшении

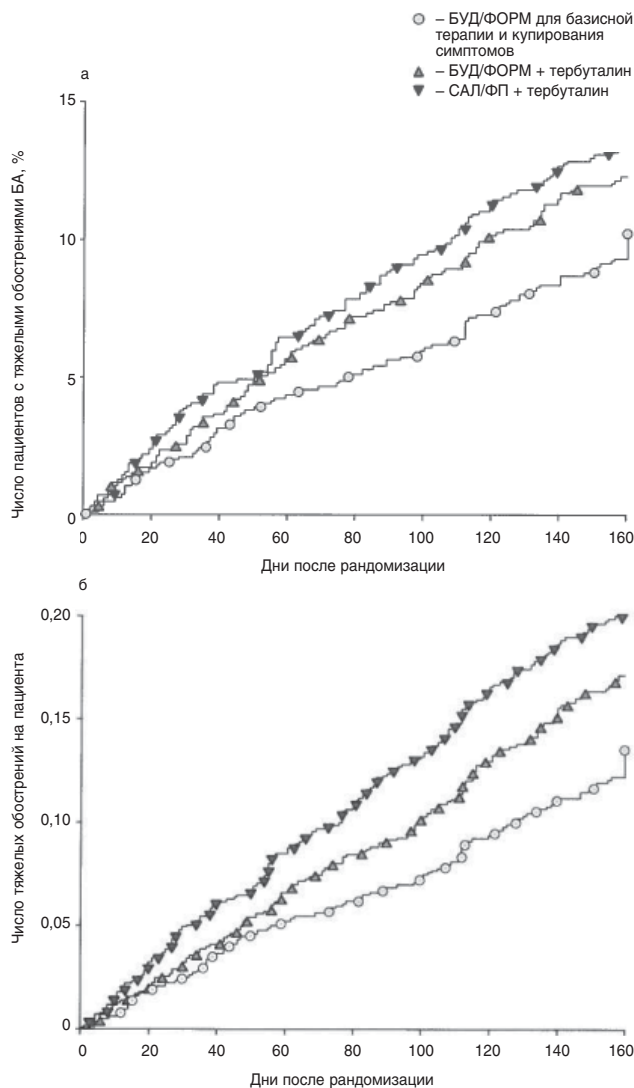


Рис. 3. Влияние терапии на частоту тяжелых обострений БА.

(а) Время до первого тяжелого обострения.

Применение поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом значительно увеличило время

до первого тяжелого обострения астмы по сравнению с применением фиксированной поддерживающей дозы

будесонида/формотерола ($p=0,037$) и фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата ($p=0,0089$).

Не получено достоверных отличий между показателями групп терапии фиксированной поддерживающей дозой будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона пропионата ($p=0,61$).

(б) Число тяжелых обострений БА на пациента.

Применение поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом значительно уменьшило число тяжелых обострений астмы на пациента по сравнению с применением фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола ($p=0,0052$) и фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата ($p<0,001$).

Не получено достоверных отличий между показателями групп терапии фиксированной поддерживающей дозой будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона пропионата ($p=0,17$). БУД/ФОРМ – будесонид/формотерол; САЛ/ФП – салметерол/флутиказона пропионат.

[30, 32]. Во всех группах терапии было отмечено одинаковое улучшение по всем показателям контроля симптомов, используемым для оценки дневной вариабельности контроля БА. Не выявлено достоверных отличий в функции легких за показателями ОФВ₁ и ПСВ во всех трех группах терапии (табл. 3).

Применение препаратов для купирования симптомов

Частота использования препаратов для купирования симптомов во всех группах терапии уменьшилась на 8–9 ингаляций в неделю по сравнению с исходной. Среднее число ингаляций, примененных по требованию, в день составило 1,11 в группе фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола по сравнению с 1,07 и 1,00 в группах поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом и фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата соответственно (табл. 3). Уровень приверженности к базисной терапии был высоким. Согласно данным дневников средний показатель использования базисной терапии составлял 99% как утром, так и вечером, и был сходным во всех трех группах терапии. Средний показатель ежедневного использования был подобен для всех трех групп терапии на протяжении всего периода лечения.

Переносимость

Отмечена хорошая переносимость для всех трех режимов у данной выборки пациентов, не было зафиксировано достоверных отличий между тремя группами в исследовании по числу или степени тяжести ПЯ (табл. 4). Не было зафиксировано значимых отличий по параметрам безопасности между данными оригинального исследования и этого субанализа у пациентов в возрасте 16 лет и старше. Большинство зафиксированных ПЯ были легкими или умеренно выраженными; наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей, назофарингиты и фарингиты. Серьезные ПЯ (СПЯ) встречались редко, частота их возникновения была сопоставимой для всех трех групп терапии. Четыре СПЯ расценены как связанные с исследуемыми препаратами: три в группе поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом (пневмония, гастрит и БА) и один – в группе фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (БА). Наиболее частой причиной отказа от продолжения участия в исследовании из-за ПЯ (зафиксировано у 1% пациентов во всех трех лечебных группах) была БА. Во время исследования было зафиксировано два смертельных случая: один – из-за остановки сердца в группе фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата, второй – из-за остановки дыхания в группе поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом; ни один из них не был расценен как связанный с терапией.

Дискуссия

Данный анализ подтверждает выводы, сделанные в оригинальном исследовании, о том, что комбинированная терапия ИКС/БАДД в виде применения фиксированной или регулируемой поддерживающей

Таблица 3

Клинические исходы^a

Конечная точка оценки эффективности	Группа фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонида/формотеролом	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (разница [95% ДИ])	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонида/формотеролом по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (разница [95% ДИ])	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонида/формотеролом по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола (разница [95% ДИ])
Симптомы БА						
Общий балл (0–6)						
Вводный период	1,93	1,95	1,94			
Лечение	1,05	1,09	1,09	0,04 (-0,03; 0,11)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,00 (-0,07; 0,07)
Число дней без симптомов, %						
Вводный период	8,1	8,6	8,9			
Лечение	45,0	43,5	43,0	-1,9 (-5,0; 1,1)	-2,7 (-5,8; 0,3)	-0,8 (-3,8; 2,2)
Число дней контроля астмы ^b , %						
Вводный период	5,3	5,5	5,5			
Лечение	42,6	40,8	40,1	-2,2 (-5,2; 0,9)	-2,8 (-5,8; 0,2)	-0,6 (-3,7; 2,4)
Число ночных пробуждений						
Вводный период	32,0	34,0	34,8			
Лечение	14,4	15,4	15,0	0,3 (-1,5; 2,1)	-0,4 (-2,2; 1,4)	-0,7 (-2,5; 1,1)
Использование препаратов по требованию						
Общее число ингаляций в день						
Вводный период	2,38	2,38	2,35			
Лечение	1,00	1,11	1,07	0,10 (0,01; 0,20)	0,08 (-0,02; 0,18)	-0,02 (-0,12; 0,08)
Число дней без ингаляций по требованию, %						
Вводный период	8,4	8,3	8,6			
Лечение	57,7	56,0	54,3	-1,7 (-4,8; 1,3)	-3,7 (-6,7; -0,7)*	-2,0 (-5,0; 1,1)

дозы хорошо переносятся и обеспечивает улучшение контроля БА и уменьшение риска обострений у взрослых пациентов в возрасте 16 лет и старше [22]. Все режимы терапии обеспечивают одинаковое улучшение параметров функции внешнего дыхания, контроля БА и связанного с астмой качества жизни, одинаково хорошо переносятся. По первичной конечной точке — времени до первого тяжелого обострения — не отмечено достоверных отличий между двумя группами терапии фиксированными поддерживающими дозами; в обеих группах у пациентов зафиксировано сопоставимое число тяжелых обострений. В то же время, применение будесонида/формотерола для базисной терапии и купирования

симптомов привело к увеличению времени до первого тяжелого обострения и позволило уменьшить общее число случаев таковых в сравнении с обеими группами терапии с использованием фиксированных поддерживающих доз. Терапия с использованием фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола позволяет уменьшить число случаев госпитализации/обращения за неотложной медицинской помощью по сравнению с использованием салметерола/флутиказона пропионата. Случаи легких обострений отмечались у большинства пациентов во всех группах, частота их возникновения была сопоставима, что совпадает с данными оригинального исследования [22].

Таблица 3 (продолжение)

Клинические исходы ^а						
Конечная точка оценки эффективности	Группа фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (разница [95% ДИ])	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (разница [95% ДИ])	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом по сравнению с группой фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола (разница [95% ДИ])
Функция легких						
ОФВ ₁ , л Визит 2 Визит 3–5	2,377 2,620	2,364 2,601	2,403 2,634	-0,008 (-0,041; 0,026)	-0,007 (-0,040; 0,027)	0,001 (-0,033; 0,035)
Утренняя ПСВ, л/мин Вводный период Лечение	336,5 365,7	332,4 358,9	334,5 360,6	-3,0 (-7,0; 1,0)	-3,3 (-7,3; 0,7)	-0,3 (-4,3; 3,8)
Вечерняя ПСВ, л/мин Вводный период Лечение	346,4 368,3	341,9 363,1	344,5 365,6	-1,2 (-5,1; 2,7)	-1,0 (-4,9; 2,9)	0,2 (-3,7; 4,1)
Общая оценка по ACQ Визит 2 Визит 3–5	1,99 1,21	2,05 1,29	1,99 1,25	0,057 (-0,011; 0,125)	0,041 (-0,027; 0,109)	-0,016 (-0,084; 0,052)
Общая оценка по ACQL (S) Визит 2 Визит 5	4,77 5,55	4,69 5,48	4,77 5,50	-0,032 (-0,113; 0,050)	-0,010 (-0,091; 0,072)	0,022 (-0,060; 0,104)
Примечания: а – показатели представлены средними значениями, если не указано другое; б – определяется как день без симптомов (день или ночь), без пробуждений, вызванных астмой, и без использования препарата для купирования симптомов; ACQ – опросник контроля астмы; ACQL (S) – опросник качества жизни с астмой (стандартизированная версия); ДИ – доверительный интервал; ОФВ ₁ – объем фиксированного выдоха в 1 секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; * – P<0,05.						

Все режимы терапии в исследовании обеспечивали сходное улучшение текущего контроля БА по сравнению с вводным периодом. Эти результаты совпадают с таковыми, полученными в других исследованиях [21, 25]. Улучшения, касающиеся сокращения числа тяжелых обострений и числа случаев госпитализации/обращения за неотложной медицинской помощью, которые наблюдались в группах фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола и поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом, показали большие клинические преимущества использования этой комбинации ИКС/БАДД в снижении будущих рисков.

Возможные причины, лежащие в основе преимущества использования данной комбинации ИКС/БАДД, обсуждались ранее [33] и включают в себя более медленное начало действия и уменьшение симптомов

при применении комбинации, содержащей салметерол, в сравнении с формотеролом [34, 35]. Кроме того, важным параметром является размер частиц; общепризнанным является превосходство будесонида/формотерола (Turbuhaler®) в формировании респираторных частиц, достигающих мелких дыхательных путей, в сравнении с салметеролом/флутиказона пропионатом (Diskus®) [36]. Одинаковое улучшение контроля БА и снижение числа тяжелых обострений при применении будесонида/формотерола для базисной терапии и купирования симптомов достигалось при использовании меньшей общей дозы ИКС в сравнении с группами терапии с использованием фиксированных доз. Средняя суточная доза ИКС в пересчете на беклометазон [22] в оригинальном исследовании составляла около 750 мкг по сравнению с 1000 мкг в обеих группах терапии

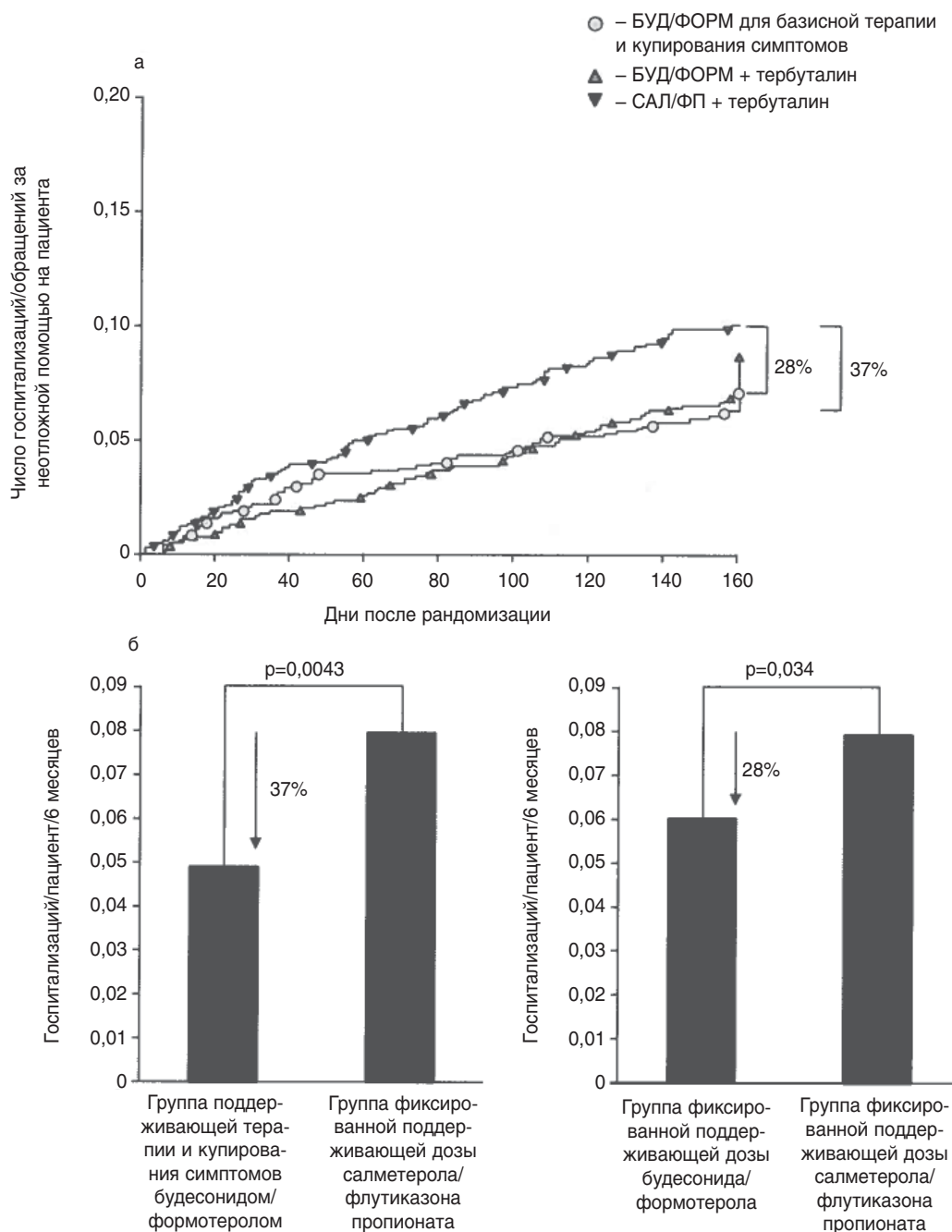


Рис. 4. Влияние терапии на число случаев госпитализации по поводу БА.

(а) Число случаев госпитализации/обращений за неотложной помощью по поводу БА на пациента.

Лечение с использованием поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом и фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола значительно уменьшило число случаев госпитализации/обращений за неотложной помощью по поводу БА, в сравнении с фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата ($p=0,0043$ и $p=0,034$ соответственно). Не получено достоверных отличий между группами поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом и фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола ($p=0,45$).

(б) Число случаев госпитализации/обращений за неотложной помощью по поводу БА на пациента за 6-месячный период исследования. БУД/ФОРМ – будесонид/формотерол; САЛ/ФП – салметерол/флутиказона пропионат.

фиксированными дозами [37]. Большинство пациентов, использовавших будесонид/формотерол для базисной терапии и купирования симптомов, получали меньшую дозу ИКС и БАДД, чем пациенты в группе фиксированной дозы будесонида/формотерола. Приверженность к лечению была высокой во всех группах, несмотря на необходимость использования большого числа

ингаляторов для обеспечения ослепления исследования. Во всех трех группах терапии не было зафиксировано различий в частоте ПЯ, и в недавнем мета-анализе, оценивавшем данные более 14 тысяч пациентов, получавших будесонид/формотерол для базисной терапии и купирования симптомов, была подтверждена хорошая переносимость данного режима терапии [38].

Сводные показатели побочных явлений

Таблица 4

Показатель	Группа фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата (n=962)	Группа фиксированной поддерживающей дозы будесонида/формотерола (n=941)	Группа поддерживающей терапии и купирования симптомов будесонидом/формотеролом (n=951)
Побочные явления (ПЯ) (n)	715	753	775
легкие	477	474	477
умеренно выраженные	201	232	266
серьезные	37	47	32
Число пациентов с ПЯ, n (%)	381 (40)	387 (41)	402 (42)
Максимальное число ПЯ/пациент	6	10	9
Число серьезных ПЯ (n)	42	47	33
Число пациентов с серьезными ПЯ, n (%)	32 (3)	37 (4)	29 (3)
Максимальное число серьезных ПЯ/пациент	4	3	2
Прекращение участия в исследовании из-за ПЯ, n (%)	10 (1)	13 (1)	9 (1)
Смерть ^a	1 ^b	0	1 ^b

Примечания: а – случай смерти не был причинно связан с исследуемым препаратом; б – остановка сердца; в – остановка дыхания.

Преимущества терапии комбинацией ИКС и БАДД в одном ингаляторе имеют основательное подтверждение. Доказано, что использование фиксированных поддерживающих доз как будесонида/формотерола, так и салметерола/флутиказона пропионата более эффективно, чем увеличение дозы ИКС, применяемого в виде монотерапии, в улучшении контроля над симптомами заболевания, улучшении параметров функции внешнего дыхания, уменьшении количества обострений. [5–10]. Использование комбинации ИКС/БАДД как в фиксированной дозе, так и для поддерживающей терапии и купирования симптомов, улучшает контроль БА и функцию легких, позволяет сократить число тяжелых обострений и случаев госпитализации/обращения за неотложной медицинской помощью, а также имеет хорошую переносимость среди пациентов в возрасте 16 лет и старше. Включение этих режимов терапии в индивидуальный план лечения пациента с БА помогает достичь всестороннего контроля астмы. В настоящем исследовании применение комбинации будесонида/формотерола для поддерживающей терапии и купирования симптомов позволило значительно увеличить время до первого тяжелого обострения и сократить число тяжелых обострений по сравнению с двумя группами в исследовании, использовавшими фиксированную дозу.

Ограничениями настоящего анализа являются его апостериорность и меньшее число пациентов в возрасте 16 лет и старше. Однако группы терапии были сравнимы по исходному уровню, результаты совпали с полученными в оригинальном исследовании.

Выводы

Использование комбинации будесонида/формотерола в виде фиксированной поддерживающей дозы или для поддерживающей терапии и купирования симптомов обеспечивает улучшение текущего контроля БА и уменьшает будущий риск возможной госпитализации/обращения за неотложной помощью по сравнению с использованием фиксированной поддерживающей дозы салметерола/флутиказона пропионата, обеспечивая, таким образом, дополнительные клинические преимущества у пациентов с БА в возрасте 16 лет и старше.

Благодарности

Настоящее исследование проведено при поддержке компании AstraZeneca. Автор выражает благодарность доктору Manda Gent из MediTech Media Ltd, который обеспечивал медицинскую описательную поддержку, финансируемую AstraZeneca.

Доктор Piotr Kuna получил вознаграждение за консультацию и информирование, а также поддержку в виде гранта от Adamed, Aerovance, Inc., Boehringer Ingelheim и Merck Sharp & Dohme, а также гонорар за лекции от Adamed, Allergopharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Berlin Chemie, GlaxoSmithKline, Krka, Meda, Merck Sharp & Dohme, Nycomed, Polpharma, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Stallergen, Teva и UCB.

Список литературы находится в редакции.
Статья была впервые представлена в журнале *Clinical Drug Investigation*. – 2010. – Vol. 30 (Issue 9)
Перевод Дмитрия Квитчастого