

# Симбікорт: знайомий незнайомиць. Від доказової медицини до клінічної практики

**М. М. Островський**

ДВУЗ «Івано-Франківський медичний університет»

вул. Галицька, 2, Івано-Франковськ, 76000, тел.: + 38 (067) 979-66-90, e-mail: dr.ostrovskyi@rambler.ru

Доповідь присвячена огляду наукових даних щодо фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду (ІГКС) будесоніду з тривалодіючим  $\beta_2$ -агоністом формотеролом (Симбікорт), яка в 2015 р. налічує 15 років застосування в світі. Що це означає для практикуючого лікаря? Що несуть в собі різноманітні статистичні показники клінічних досліджень, і наскільки вони застосовні при виборі лікування хворого з бронхіальною астмою (БА)?

Єдина оригінальна комбінація будесонід + формотерол (Симбікорт) налічує 166 міжнародних клінічних досліджень, 5 000 000 пацієнтів щорічно використовують доставковий пристрій Турбухалер, а концепція SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy), що дає можливість застосування комбінації будесонід + формотерол в єдиному інгаляторі як для базисної терапії, так і для полегшення симптомів, знайшла своє продовження в міжнародних рекомендаціях GINA вже починаючи з 2006 р., з кожним роком все більше зміцнюючи свої позиції в розрізі ефективності з накопиченням даних доказової медицини.

Програма клінічних досліджень комбінації будесонід + формотерол охоплює 166 досліджень, серед яких з діагнозом БА – 144, хворих старше 65 років – 127, дітей – 61, за режимом SMART – 25. Навіть досліджень з доставкового пристрою Турбухалер налічується близько 74, що свідчить на користь надійності та зручності інгалятора.

Довгострокові цілі лікування БА передбачають досягнення хорошого контролю над симптомами

для підтримки нормальної життєвої активності пацієнта, а також мінімізацію ризику загострень та незворотньої бронхообструкції, небажаних явищ. Критерії рівнів контролю БА в оновлених рекомендаціях GINA 2015 залишилися незмінними: хороший, частковий контроль або відсутність контролю визначаються на підставі оцінки денних та нічних симптомів, потреби в препаратах швидкої допомоги (для усунення симптомів) і обмеження фізичної активності. Окремо наводяться фактори ризику розвитку загострень БА, до яких належать і фактори неадекватної чи недостатньої терапії: надмірне використання короткодійних  $\beta_2$ -агоністів (КДБА; більше 1 балончика на 200 доз на місяць), непризначення ІГКС, поганий комплайенс або неправильна техніка інгаляції. Відсутність базисної терапії ІГКС також є фактором ризику розвитку незворотньої бронхообструкції. Це особливо актуально для України, де левову частку використовуваних для лікування БА препаратів складають швидкопомічні КДБА.

Програма клінічних досліджень комбінації будесонід + формотерол (Симбікорт) за участі > 14 000 пацієнтів у 6 подвійних сліпих і 2 відкритих дослідженнях з 2001 по 2007 р. демонструє довгострокову ефективність – досягнення контролю, мінімізацію майбутніх ризиків і безпеку режиму SMART. SMART є найбільш доведеною концепцією терапії БА: у 10 головних дослідженнях взяли участь 37 017 хворих з будь-якою тяжкістю перебігу БА.

Симбікорт перевершує ефективність монотерапії ІГКС і вільними комбінаціями і в еквівалентних дозах забезпечує таку саму лікувальну дію. Справжні переваги Симбікорта розкриваються при призначенні цього препарату не тільки як засобу для базисної терапії, але й одночасно для полегшення симптомів (SMART). Симбікорт у режимі SMART демонструє ефективність при мінімальному стероїдному навантаженні. У дозі 160/4,5 мкг двічі на добу препарат знижує загальне число загострень так само, як сальметерол/флутиказон у дозі 50/250 мкг двічі на добу. При призначенні препаратів у наведених дозах пацієнти мали однаковий рівень контролю над БА та однаково низьку потребу в інгаляціях для купування симптомів. Але кількість госпіталізацій у групі Симбікорта виявилась достовірно меншою ( $p < 0,05$ ) (Kuna P. et al., 2007).

Перегляд GINA 2015 рекомендує використовувати SMART у хворих із загостреннями БА на 3–5-й сходинках терапії. Сьогодні SMART є ефективним методом профілактики загострень БА.

Традиційна схема терапії БА передбачає періодичний (1 раз на 3–4 міс) перегляд обсягу терапії: залежно від того, наскільки добре вдається контролювати захворювання, дозу ІГКС або збільшують, або додають додаткові препарати, або знижують. З іншого боку, БА – дуже варіабельне захворювання. Стан пацієнта може змінюватись дуже швидко або варіювати день на день (Yawn B. P., 2008). Тому лікування часто не відповідає стану пацієнта: хворий з хорошим контролем отримує надлишковий обсяг терапії, який був призначений кілька місяців тому, а хворий з погіршенням стану використовує недостатні дози ІГКС, і його стан тому погіршується.

Були спроби навчити пацієнтів самостійно змінювати обсяг терапії залежно від вираженості симптомів або орієнтуючись на показники пікової швидкості видиху (ПШВ). Однак лише невелика частина хворих здатна щодня оцінювати свій стан і виконувати досить складні письмові інструкції, хоча це дає змогу досягти дуже хороших результатів і знизити число загострень у 2 рази в порівнянні зі звичайною терапією (так званий метод гнучкого дозування (FitzGerald et al., 2003).

Істотне (в 4 рази в порівнянні з вихідним) збільшення дози ІГКС в перші дні появи симптомів нерідко дає змогу запобігти розвитку загострення БА (GINA, рівень доказовості А). Однак поки симптоми виражені незначно, хворі на БА нечасто звертаються до лікарів для зміни терапії. Загалом від перших симптомів до вираженої клініки загострення проходить близько 5 діб (Tattersfield A. E. et al., 1999). Причому, за ці дні показники спірометрії падають, обструкція поглиблюється, що ускладнює доставку інгаляційних препаратів у легені. Тому, якщо час згаяно, збільшення дози ІГКС вже не дає ефекту, і лікар змушений призначити хворому пероральні ГКС.

Крім того, коли симптоми БА посилюються, в перші дні неможливо визначити причину цього і можливі наслідки для хворого. Можливе посилення симптомів

пояснюється випадковим провокуючим фактором (поодиноким контактом з алергеном, фізичне навантаження тощо) і не потребує терапії. З іншого боку, посилення симптомів може свідчити про втрату контролю, і в цьому випадку хворому треба переглянути підтримувальну терапію. Нарешті, збільшення числа симптомів може бути і ознакою загострень. Тому, якщо хворий звертається до лікаря зі скаргами, які пов'язані з посиленням симптомів, лікар не має можливості визначити причину цього явища і вибрати правильну терапію. Як підкреслювалося в офіційному документі ATS/ERS, присвяченому оцінці загострень БА, легкі загострення БА не мають чіткого визначення, і їх неможливо відрізнити від мінущої втрати контролю над захворюванням (Reddel H. K. et al., 2009).

Революцією в запобіганні загострень став метод призначення Симбікорта як засобу для купування симптомів. У цьому випадку з появою симптомів хворий, не чекаючи консультації лікаря робить додаткові інгаляції препарату, який містить формотерол (ефективний бронхолітик для усунення симптомів) і будесонід (ІГКС із швидким початком ефекту). Додатково збільшення дози будесоніду дає змогу запобігти розвитку загострень. Коли контроль над БА встановлений, хворий більше не потребує додаткових інгаляцій, таким чином, доза ІГКС повертається до мінімальної практично відразу, пацієнту для цього не потрібні додаткові консультації і 3–4 міс для зниження обсягу терапії.

Основні принципи та переваги використання Симбікорта у режимі SMART підсумовано в таблиці.

Режим SMART може бути призначений хворим на БА старше 18 років, але в дослідженнях SMART брали участь діти з 4 років (Bisgaard H. et al., 2006). Однак в Україні використання Симбікорта у режимі SMART схвалено лише з 18 років.

Режим SMART може бути призначений при будь-якій тяжкості БА, на 3–5-й сходинках терапії за GINA 2015. При цьому SMART показаний у тих випадках, коли контроль над симптомами і загостреннями не був досягнутий на монотерапії ІГКС або при прийомі комбінації ІГКС/ТДБА. Спираючись на результати клінічних досліджень, можна прогнозувати наступне:

- Якщо SMART призначається на кроці 3 (ІГКС – SMART), це дасть змогу поліпшити контроль над симптомами на 18–30 % (Demoly P. et al., 2009). Результати досліджень STEAM і STEP, знизити число загострень на 42 % (Edwards S. J. et al., 2010), причому ГКС-навантаження скоротиться на 28 %.

- Якщо SMART призначається на кроці 4 (низькі/середні дози ГКС/ТДБА – SMART), контроль над симптомами зросте на 7 % (Demoly P. et al., 2009), число загострень скоротиться на 43 %, а ГКС-навантаження – на чверть (Edwards S. J. et al., 2010).

- Коли SMART призначається на 5-му кроці (у хворих, які вже отримують високі дози ІГКС/ТДБА), очікувати істотного поліпшення контролю над БА вже не доводиться (результати дослідження ANHEAD), але, тим не менш, призначення SMART хворим, які раніше отримували сальметерол/флутиказон у максимальній

Таблиця

## Порівняльна характеристика SMART і звичайної терапії БА

	Звичайна терапія	SMART
Ключовий принцип	Лікар кожні 3–4 міс регулює обсяг терапії залежно від рівня контролю над БА	Обсяг терапії визначається симптомами і може змінюватися щодня в залежності від поточного стану хворого
Step-up і step-down	Під час візиту до лікаря, зазвичай раз на 3–4 міс	Не потребує консультації лікаря, щодня: «step-up на один день»
Дози ІГКС	Високі у значній кількості хворих. Наприклад, у дослідженні GOAL дві третини пацієнтів досягли контролю на високих дозах флутиказону пропіонату [1]	В середньому на 27 % нижче в порівнянні зі звичайною терапією у розвинених західних країнах [2]
Ризик загострень	Приблизно чверть хворих, які отримують терапію відповідно до національних стандартів Канади та 17 країн Європи, мали загострення БА протягом року [2]	На 15 % менше в порівнянні з терапією відповідно до національних стандартів Канади та 17 країн Європи [2]. SMART забезпечує кращу профілактику загострень у порівнянні з будь-якою іншою лікувальною тактикою, схваленою GINA [3, 4]
Контроль над симптомами	У Європі досягається тільки у 55 % хворих [5]	Серед хворих, яким був призначений SMART, частка хворих з хорошим контролем над БА на 18–30 % більша порівняно з монотерапією ІГКС [2, 6] і на 7 % більша в порівнянні з ГКС / ТДБА [2]
Безпека	–	Число небажаних явищ при призначенні SMART-режиму достовірно нижче, ніж у групах порівняння [7]
Компласнс	48,5 % [8]	68 % [8]

1. Bateman E. D. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 836–844. 2. Demoly P. et al. Respiratory Medicine. 2009; 103: 1623–1632.  
3. Edwards S. J. et al. Int J Clin Pract. 2010; 64 (5): 619–627. 4. Loymans R. et al. BMJ 2014; 348: g3009 doi: 10.1136/bmj.g3009.  
5. Price D. et al. NPJ Prim Care Respir Med. 2014; 24: 14009. 6. Результаты исследований STEAM и STEP.  
7. Sears MR, et al. Respir Med. 2009; 103: 1960-1968. 8. Kasak V. et al. ERS 2012 (P2095).

дозі, дасть змогу знизити число загострень на 24 % і, що важливо, скоротити ГКС-навантаження на 38 % (Edwards S. J. et al., 2010).

На кроці 3–4 SMART знижує ризик загострень і збільшує контроль над симптомами. На кроці 5 SMART не чинить значущий вплив на симптоми, але впевнено знижує число загострень. І, нарешті, на будь-яких кроках SMART дає змогу помітно знизити ГКС-навантаження.

Режим SMART більш ефективний, ніж вільна комбінація будесоніду та формотеролу: на 28 % менше загострень, на 47 % нижче ГКС-навантаження (Stallberg B. et al., 2008). Необхідно відмітити, що за впливом на ризик загострень вільні комбінації не відрізняються статистично від монотерапії ІГКС (Loymans R. et al., 2014).

SMART не слід призначати хворим з лабільною БА (раптові тяжкі напади, коли між відносним благополуччям і тяжким станом проходить всього кілька годин – за цей час будесонід не встигає забезпечити виражений ефект), хворим, які приймають ГКС внутрішньо, і хворим, які ігнорують симптоми («Я намагаюся терпіти і роблю інгаляцію, тільки коли мені зовсім погано»).

У режимі SMART можна використовувати різні підтримувальні дози Симбікورتу:

- по одному вдиху Симбікорту 160/4,5 вранці і ввечері + до 10 інгаляцій за потребою;
- по два вдихи Симбікорту 160/4,5 вранці і ввечері + до 8 інгаляцій за потребою (такий режим переважний у хворих з вираженою обструкцією, у курців (результати дослідження EUROSMART)).

В особливих групах хворих, наприклад у курців, Симбікорт практично так само ефективний, як і в не курців (EUROSMART. Van Schauck O. et al., 2012). У курців ефективність ГКС значно знижується через те, що вдихання тютюнового диму пригнічує в дихальних шляхах фермент гістонацетилазу-2 (він необхідний для фармакологічної дії ГКС (Barnes P. J. et al., 2005) і спричинює фосфорилування ГКС-рецепторів (Mercado N. et al., 2011). Тому у курців-астматиків (приблизно 1/3 хворих на БА) відповідь на ГКС знижена або відсутня (Chalmers C. W. et al., 2002). Крім того, у курців в дихальних шляхах переважає нейтрофільне запалення, яке резистентне до дії ГКС (Dima E. et al., 2010). Формотерол, що входить до складу Симбікорту, ефективно запобігає фосфорилуванню ГКС-рецепторів (Mercado N. et al., 2011) і знижує число

нейтрофілів у дихальних шляхах (Maneechotesuwan K. et al., 2005).

Підсумовуючи вищезазначене, слід відмітити, що Симбікорт у режимі SMART продемонстрував хорошу переносимість у 6 головних рандомізованих сліпих дослідженнях (STEP, STEAM, SMILE, STAY, COMPASS, AHEAD). Лікування Симбікортом у режимі SMART добре переноситься пацієнтами похилого віку з БА і молодими курцями без залежності від попереднього досвіду застосування ІГКС. Нових ризиків, які б були пов'язані саме із Симбікортом, не було виявлено.

Симбікорт у режимі SMART добре вписується в концепцію загального контролю БА. По-перше, впливає на запалення в дихальних шляхах при кожній інгаляції, незалежно від режиму: базисна терапія або терапія за потребою; ефективний у підтриманні високого рівня контролю БА; покращує контроль БА при меншій загальній дозі ІГКС у порівнянні з режимами фіксованих дозувань. По-друге, знижує ризики: знижує частоту загострень, які потребують використання системних ГКС та/або госпіталізації; зменшує загальне стероїдне навантаження.

Соціальна програма «ТерапіяПЛЮС» надає можливість доступного лікування Симбікортом БА.