

А. С. Белевский, В. В. Архипов, А. Н. Цой SMART — НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ СИМБИКОРТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Российский государственный медицинский университет
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова*

Насколько оптимальным является лечение бронхиальной астмы сегодня?

Сегодня в нашем распоряжении имеется целый ряд эффективных препаратов для терапии бронхиальной астмы (БА). В первую очередь речь идет об ингаляционных глюкокортикостероидах (ИГКС) и β_2 -агонистах длительного действия (ДД). В международных рекомендациях по диагностике и терапии БА [1] четко определяются место этих препаратов в терапии БА и режим дозирования.

Однако, как показывают результаты крупных клинических исследований, даже применяя эти препараты в соответствии с научно обоснованными рекомендациями, достигнуть полного успеха в лечении БА удается далеко не у всех больных. Например, среди больных, которым назначались высокие дозы ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами ДД, 34 % перенесли хотя бы одно тяжелое обострение БА в течение года [2]. Что касается менее выраженных ухудшений состояния, то они наблюдались в среднем 1 раз в месяц. Среди пациентов, получавших только ИГКС, тяжелые обострения в течение года развивались более чем у половины.

В другом исследовании больным с различной тяжестью течения БА назначался комбинированный препарат (ИГКС + β_2 -агонист ДД), доза которого последовательно увеличивалась до полного исчезновения всех симптомов БА (или до максимально возможной) [3]. Даже среди больных, исходно не получавших ИГКС, только 41 % удалось на фоне лечения полностью освободиться от симптомов БА. У больных, ранее уже получавших средние дозы ИГКС, полный контроль достигался в 19 % случаев. Кроме того, несмотря на лечение (к концу исследования 3/4 пациентов принимали максимально возможную дозу комбинированного препарата) примерно у 1/3 больных в течение года развилось обострение БА.

Данные, полученные в рутинной практике, еще менее утешительны. Например, согласно результатам опросов, в США и Западной Европе 70 % больных БА получают ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами ДД [4]. При этом 74 % опрошенных ежедневно использовали β_2 -агонисты короткого действия (КД), а у 51 % БА была классифицирована исследователями как неконтролируемая. Даже больные с хорошо контролируемой БА сообщали в среднем о 6 ухудшениях заболевания в год.

Почему мы не достигаем в терапии БА оптимальных результатов?

Любые клинические руководства (в том числе и GINA) ориентированы на общую популяцию больных. Среди больных БА преобладают лица с легким течением заболевания (70 %). Обычно такие пациенты не нуждаются в постоянной терапии или хорошо отвечают на назначенное лечение.

Напротив, среди больных БА, часто обращающихся в поликлинику, преобладают пациенты с тяжелым течением заболевания (71 %). Эта категория больных характеризуется особенно вариабельным течением БА: в среднем за год госпитализируется с обострением БА 61 % из них, а около 20 % — чаще 2 раз в год. Примерно 1 раз в 2 мес пациенты вынуждены вызывать скорую медицинскую помощь по поводу тяжелых приступов БА. Что касается менее тяжелых ухудшений состояния, то такие эпизоды отмечаются в среднем 2 раза в месяц.

Традиционная схема лечения, изложенная в GINA, предусматривает коррекцию дозы ИГКС в зависимости от состояния больного не чаще чем 1 раз в 3–4 мес. Таким образом, больной должен получать постоянную дозу ИГКС, а если эта доза оказалась недостаточной, то ее можно пересмотреть лишь спустя 3–4 мес лечения. На практике по различным причинам пересмотр дозы происходит еще реже. Между тем за 3–4 мес в реальной практике у 30 % больных успевают развиваться тяжелые обострения БА, требующие госпитализации или приема глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь. Даже среди пациентов, получающих высокие дозы ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами ДД, за 4 мес у 20 % развивается обострение БА [2].

Таким образом, существующие стандарты лечения (GINA) способны обеспечить хорошее качество медицинской помощи больным БА (при условии, что стандарты выполняются, а больные действительно получают соответствующие дозы ИГКС и β_2 -агонистов ДД). Но стандарты ориентированы на популяцию больных в целом — на популяцию, в которой доля больных с тяжелым течением БА составляет всего 10 %. Однако пациенты, часто обращающиеся в поликлинику, как правило, имеют тяжелое течение БА и очень высокую степень вариабельности заболевания. Поэтому даже хорошо подобранный объем лечения периодически становится для них недостаточным.

Ситуация имеет и другой аспект. Обычно больному с частыми обострениями БА назначают максимальные дозы ИГКС. Как уже говорилось, это не всегда обеспечивает профилактику обострений, но при этом больной использует избыточные дозы ИГКС, риск их побочных эффектов увеличивается, а высокие затраты на лечение не оправдываются, так как терапия не защищает пациента от обострений.

Таким образом, основной причиной недостаточной эффективности терапии БА является высокая вариабельность течения БА и частые обострения заболевания.

Как предотвратить обострение БА?

В нашем распоряжении имеется анализ сотен обострений БА, которые наблюдались в ходе клинических исследований [5]. Оказалось, что наиболее ранним симптомом, свидетельствующим о развитии обострения БА, служит увеличение потребности в ингаляциях бронхолитиков КД. Позже появляются другие признаки ухудшения состояния: ночные пробуждения и снижение функциональных показателей (пиковой скорости выдоха и объе-

ма форсированного выдоха за 1-ю секунду). В целом же от появления первого симптома до полного развития обострения проходит всего 5 сут. Таким образом, у больного и врача очень мало времени для того, чтобы распознать начало обострения и попытаться предотвратить его.

В прежних руководствах по терапии БА рекомендовалось при ухудшении состояния увеличить дозу ИГКС в 2 раза. Однако последующие исследования показали, что этого недостаточно. Увеличение ранее назначенной в качестве базисной терапии дозы ИГКС в 2 раза не предотвращает обострений БА [6]. Предотвратить обострение БА можно, лишь увеличив дозу ИГКС более чем в 2 раза, причем в первые 1–2 дня, пока спирометрические показатели не ухудшились [7]. Кроме того, для предупреждения обострения желательнее использовать не просто более высокую дозу ИГКС, а комбинированную терапию (ИГКС + β_2 -агонист ДД), которая более эффективно предотвращает обострения БА [2].

Тяжелое обострение БА сопровождается значительным уменьшением воздушного потока из-за бронхоспазма и скопившегося в бронхах секрета. В таких условиях ИГКС плохо проникают в бронхи. Именно поэтому для лечения обострений БА ГКС назначают внутрь.

Таким образом, предотвратить обострение БА можно, если значительно увеличить дозу ИГКС (в сочетании с β_2 -агонистами ДД) сразу после того, как появились первые симптомы обострения, но до того, как у больного возникнет связанное с обострением ограничение воздушного потока. Казалось бы, задача невыполнима: большинство пациентов не умеют уже в первые дни распознать начало обострения, а обращаться к врачу каждый раз, когда появляется потребность в дополнительных ингаляциях бронхолитика, технически очень сложно. Однако решение этой проблемы было найдено и получило название SMART.

Что такое SMART?

SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) — новая концепция лечения БА, которая означает применение Симбикорта и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА. Больной получает Симбикорт 160/4,5 мкг в качестве базисной терапии (как правило, по одной ингаляции утром и вечером), а также использует Симбикорт вместо дополнительных ингаляций β_2 -агониста КД (сальбутамола или фенотерола) по потребности.

При ухудшении состояния потребность в бронхолитике КД для купирования симптомов возрастает (как уже говорилось, это наиболее ранний признак обострения). Следовательно, заменив β_2 -агонист КД Симбикортом, больной не только эффективно купирует симптомы БА, но и восполняет дефицит ИГКС, на фоне которого обычно и развивается обострение. Повышение дозы ИГКС в результате дополнительных ингаляций Симбикорта происходит независимо от назначений врача и уже при самых ранних признаках ухудшения.

Число дополнительных ингаляций определяется состоянием пациента, но в целом за сутки больной не должен использовать более 12 доз Симбикорта 160/4,5 мкг. Об этом пациента следует предупредить.

Используя режим SMART, больной при необходимости может увеличить суточную дозу ИГКС в несколько раз по сравнению с исходной. Концепция SMART не является методом терапии обострений БА, но направлена на их предотвращение за счет быстрого и эффективного

увеличения дозы ИГКС. С другой стороны, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях исчезает, благодаря чему суммарная доза ИГКС при режиме SMART оказывается ниже, чем при назначении этих препаратов в постоянной дозе.

Можно ли использовать другие препараты таким же образом, как Симбикорт в режиме SMART?

Симбикорт был выбран для профилактики обострений БА совсем не случайно. Входящий в состав Симбикорта формотерол можно использовать в дозе 4,5 мкг от 2 до 12 раз в день. При этом в более высокой дозе формотерол обладает более выраженным и более продолжительным бронхорасширяющим действием.

Применение формотерола как средства для купирования симптомов БА было хорошо изучено. Например, в исследовании RELIEF 18124 больных БА принимали формотерол (4,5 мкг) или сальбутамол (200 мкг) в режиме по потребности [8]. Исследование показало, что формотерол не только эффективно купирует симптомы БА, но и на 14 % уменьшает число обострений БА по сравнению с сальбутамолом ($p < 0,001$). Это означает, что формотерол обладает не только бронхорасширяющим, но противовоспалительным действием. Кроме того, формотерол в режиме по потребности оказался столь же безопасным, как и сальбутамол.

Важно, что формотерол начинает действовать столь же быстро, как сальбутамол. Другой β_2 -агонист ДД — сальметерол — начинает действовать лишь спустя 30 мин после ингаляции, поэтому сальметерол и сальметерол/флутиказон не подходят для купирования симптомов. Кроме того, сальметерол 50 мкг нельзя назначать чаще 2 раз в день.

Эффективность Симбикорта как средства для купирования симптомов изучалась в нескольких исследованиях. Например, исследование BOND [9] показало, что по выраженности и скорости развития бронхолитического эффекта Симбикорт не отличается от сальбутамола. Другое исследование у больных с тяжелыми приступами БА (ESCORT [10]) обнаружило, что на протяжении первых 60 мин после ингаляции Симбикорт и сальбутамол (через спейсер дважды по 800 мкг с интервалом 5 мин) действуют примерно одинаково, но позднее у больных, получивших Симбикорт, отмечаются более высокие показатели спирометрии.

SMART нельзя заменить, назначив больным БА формотерол и ИГКС в разных ингаляторах. Опыт показывает, что при традиционном использовании двух отдельных ингаляторов (ИГКС и β_2 -агонист КД) часть больных отказывается от приема ИГКС, так как не ощущает непосредственного эффекта от их применения или боится, что прием ИГКС принесет им вред. Только использование SMART позволяет решить эту проблему.

В одном из исследований сравнивали по эффективности SMART с назначением Симбикорта в постоянной дозе и формотерола по потребности [11]. Оказалось, что риск обострений БА во втором случае был на 27 % выше. Таким образом, применение формотерола по потребности в дополнение к Симбикорту не может заменить собой SMART.

Насколько эффективен SMART?

Сегодня можно ответить на этот вопрос, используя данные 6 крупных рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 14219 больных. Результаты этих исследований можно подытожить следующим образом:

- после 6 мес терапии SMART прирост пиковой скорости выдоха у больных оказался в 3,6 раза выше ($p < 0,001$), чем при лечении будесонидом (будесонид назначался для базисной терапии в 2 раза более высокой дозе, чем Симбикорт*) [12];

- SMART снижает риск обострения БА на 39 % ($p < 0,001$) по сравнению с будесонидом (в 2 раза более высокой дозе, чем Симбикорт) [13];

- SMART более эффективно (на 45 %) предотвращает обострения БА, чем Симбикорт в обычном режиме или будесонид в четырехкратной дозе ($p < 0,001$) [14];

- при использовании SMART риск первого обострения БА снижается на 25 % по сравнению с лечением сальметеролом/флутиказоном в постоянной дозе [15]. Общее число обострений БА за 6 мес в группе SMART было на 39 % меньше, чем в группе с постоянной дозой сальметерола/флутиказона [16].

В целом SMART позволяет уменьшить число как легких, так и тяжелых обострений БА, повторных обострений БА, снизить выраженность симптомов заболевания (особенно в ночные часы) и обеспечить более высокие функциональные показатели у больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА. При этом больным, получавшим лечение в режиме SMART, требовались в среднем меньшие дозы ИГКС, чем при альтернативных схемах лечения, что потенциально уменьшает риск нежелательных лекарственных реакций.

Какое место SMART занимает в рекомендациях GINA?

Эксперты GINA сделали вывод о том, что "при использовании по потребности будесонида/формотерола оба компонента вносят свой вклад в повышение защиты от тяжелых обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, а также обеспечивают улучшение контроля БА при относительно низких дозах препаратов" (GINA, 2006).

Эксперты GINA считают, что SMART должен применяться в том случае, когда для достижения контроля БА применения только лишь ИГКС недостаточно: "Если выбран комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид, он может применяться как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов. Было показано, что такой подход к лечению приводит к уменьшению риска обострений и улучшению контроля БА у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов (уровень доказательности A). Насколько такой подход может быть осуществлен с помощью других комбинаций препаратов для контроля заболевания и для купирования симптомов, требует дальнейшего исследования" (GINA, 2006).

В 2006 г. SMART был официально одобрен в странах Евросоюза, а в 2007 г. получил одобрение Росздравнадзора и может применяться в России.

Существует ли риск применения высоких доз Симбикорта у больных, которым назначен SMART?

Высокие дозы Симбикорта доказали свою безопасность в ходе клинических исследований. Например, в исследовании ESCORT больным с тяжелым обострением БА Симбикорт назначался по 640/18 мкг (4 разовых дозы)

2 раза с интервалом 5 мин. Больные в группе сравнения получали сальбутамол через спейсер. В первые 75–90 мин после ингаляции у больных в группе сальбутамола повышалась частота сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с исходной и несколько увеличивалась продолжительность интервала QT. В группе Симбикорта ЧСС начинала снижаться сразу же после ингаляции, а также не было зафиксировано удлинения QT. На практике всем пациентам, получающим лечение β_2 -агонистами, следует контролировать ЭКГ.

Использование высоких доз Симбикорта в непродолжительных исследованиях оказалось вполне безопасным, однако высказывались опасения, что при режиме SMART больные будут часто и подолгу использовать высокие дозы Симбикорта. Проведенные исследования показали, что подобные опасения не имеют оснований. Например, в исследованиях STAY, STEAM и STEP больные помимо назначенных им в качестве базисной терапии 2 доз Симбикорта в день применяли дополнительно (для купирования симптомов) в среднем по 1,0; 1,03 и 0,91 ингаляции препарата соответственно. В исследовании SMILE среднее число дополнительных ингаляций Симбикорта составило 0,6 в день, никто из больных не применял Симбикорт более 8 раз в день, а в 90 % случаев число дополнительных ингаляций не превышало 3 (в группе сравнения тербуталин по требованию использовали примерно на 30 % чаще). Наконец, в исследованиях STAY, STEAM и STEP больные вообще не применяли дополнительные ингаляции Симбикорта в среднем 59 % всех дней.

Несмотря на все данные о безопасности при назначении SMART, больные должны быть предупреждены о том, что значительное повышение дозы Симбикорта в течение нескольких последовательных дней является поводом для неотложного обращения к врачу.

Подходит ли SMART для всех больных БА?

Очевидно, что концепция SMART, как и любой другой подход к фармакотерапии БА, не может быть оптимальной для всех без исключения больных. В частности, не извлекут пользы из применения SMART больные с легким течением БА. Пока нет данных об эффективности SMART у больных, постоянно получающих ГКС внутрь.

Некоторые больные БА имеют склонность недооценивать свои симптомы или стараются не прибегать к лечению "пока можно терпеть". Особенности психологии пациента, в силу которых он склонен игнорировать симптомы заболевания, служат препятствием к назначению SMART. То же самое можно сказать о больных, склонных переоценивать тяжесть своего состояния и использовать препараты для купирования симптомов чаще, чем это необходимо.

Не следует применять SMART у больных с неподтвержденным диагнозом БА или при сочетании БА с другими бронхообструктивными заболеваниями.

Как применить новую концепцию на практике?

Назначение SMART требует выполнения нескольких простых правил.

1. Оцените достоверность диагноза и тяжесть течения БА у больного. Больные с неясным диагнозом или с сочетанием БА и хронической обструктивной болезни

* Здесь и далее сравнивается доза Симбикорта, которая была назначена для базисной терапии. Конечно, больные в группе SMART периодически увеличивали дозу препарата за счет ингаляций Симбикорта по потребности — по данным клинических исследований, средняя доза Симбикорта в режиме SMART составляла 3 ингаляции в день.

легких не должны получать SMART. SMART не следует назначать больным с легкой БА (согласно рекомендациям GINA при легкой персистирующей БА β_2 -агонисты ДД и комбинированные препараты не применяются) и пациентам, постоянно получающим ГКС внутрь.

2. Убедитесь, что больной находится вне обострения. SMART не является методом терапии обострений БА (хотя может предотвращать их). В любом случае применение SMART следует начинать, когда больной находится в стабильном состоянии.

3. Убедитесь, что больной адекватно воспринимает потребность в ингаляциях бронхолитика. Определенная часть больных предпочитает откладывать ингаляцию бронхолитика, "перетерпеть", старается "обойтись без лишних лекарств". Задайте пациенту вопросы о том, как и в каких случаях он обычно использует свой ингалятор для купирования симптомов. Убедитесь, что больной всегда использует бронхолитик, когда такая потребность возникла. Не следует назначать SMART тем пациентам, которые, несмотря на базисную терапию, применяют бронхолитики по потребности слишком часто (вероятно, чаще необходимого).

4. Назначьте постоянную дозу Симбикорта. Больному надо объяснить, что регулярные ингаляции препарата

утром и вечером следует выполнять независимо от самочувствия и потребности в приеме бронхолитика.

5. Дайте указания, как использовать Симбикорт по потребности. Больным, которые ранее принимали β_2 -агонисты КД (сальбутамол, беротек), достаточно объяснить, что Симбикорт следует применять в тех же случаях, но вместо этих препаратов. Общее число принятых доз Симбикорта 160/4,5 мкг (базисных и по потребности) не должно превышать 12 в день. Укажите на необходимость немедленно связаться с врачом, если потребность в ингаляциях остается высокой (более 8 раз в сутки) в течение 2–3 дней. Больной должен знать признаки тяжелого обострения БА, при которых необходимо вызвать скорую медицинскую помощь. Важнейшим из этих признаков служит удушье, которое не уменьшается после ингаляции Симбикорта.

6. Проверьте технику ингаляции и объясните больному, как правильно применять Турбухалер.

На наш взгляд, обучить больного применению SMART проще, нежели составить индивидуальный план лечения и инструкции по приему двух или более противостматических средств. Кроме того, дополнительную информацию по SMART пациент может получить на занятиях астма-школы.

Статья была ранее опубликована в журнале "Атмосфера. Пульмонология и аллергология", № 2, 2007.

Список литературы находится в редакции.